



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA RUBÉOLA NO PERÍODO
PRÉ-VACINAL (1989 A 1999) E PÓS-VACINAL (2000 A 2005) DE
PACIENTES REFERENCIADOS AO INSTITUTO EVANDRO
CHAGAS**

MARLUCE MATOS DE MORAES

Belém – Pará

2009

MARLUCE MATOS DE MORAES

**PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA RUBÉOLA NO
PERÍODO PRÉ-VACINAL (1989 A 1999) E PÓS-VACINAL (2000
A 2005) DE PACIENTES REFERENCIADOS AO INSTITUTO
EVANDRO CHAGAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Belém – Pará

2009

Moraes, Marluce Matos de

Perfil Soroepidemiológico da Rubéola no período pré-vacinal (1989 a 1999) e pós-vacinal (2000 a 2005) de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas.

157f.: il.;30cm.

Dissertação (Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará.

1. Síndrome da Rubéola Congênita – Diagnóstico. 2. Rubéola (Sarampo Alemão) – transmissão. 3. Vacina contra Rubéola. 4. Estudos Soroepidemiológicos. I. Universidade Federal do Pará. II. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título

CDU: 616.988.916.6

MARLUCE MATOS DE MORAES

PERFIL SOROEPIDEMIOLÓGICO DA RUBÉOLA NO PERÍODO PRÉ-
VACINAL (1989 A 1999) E PÓS-VACINAL (2000 A 2005) DE PACIENTES
REFERENCIADOS AO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários

Orientadora:

Prof^ª. Dra. Ana Cecília Ribeiro Cruz
Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas – IEC

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Joana D’Arc Pereira Mascarenhas
Seção de Virologia – IEC

Prof^ª. Dra. Esther Castello Branco Mello Miranda
Departamento de Saúde Comunitária – UEPA

Prof. Dr. Mauro José Pantoja Fontelles
Departamento de Morfofisiologia – UEPA

Prof^ª. Dra. Conceição de Almeida Vieira (suplente)
Instituto da Saúde e Produção Animal – UFRA

Belém, 29 de outubro de 2009

“Tudo posso naquele que me fortalece”
Obrigado meu Deus!

Salmo 23

A Luiz Raul Ferreira Ramos (*in memoriam*) pelo apoio e incentivo para realização deste trabalho.

A meus pais, Raimundo e Terezinha, pela sólida formação, incentivando a continuidade dos estudos até a chegada deste mestrado.

Aos meus filhos, Lázaro, Marcos, Luzia e a minha neta, Maria Elena, pelo amor, carinho e respeito, compreendendo os momentos não partilhados.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra. Ana Cecília Ribeiro Cruz, pela confiança, incentivo e amizade.

A diretora do Instituto Evandro Chagas, Dra. Elisabeth Santos pela oportunidade concedida para execução deste trabalho.

Aos professores do Curso de Mestrado em Biologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFPA, pela oportunidade de crescimento, aprendizado e realização profissional.

Aos meus colegas do curso de mestrado, em especial a Candida Maria Abrahão de Oliveira, pela grande amizade, companheirismo, dedicação, incentivo e sinceridade nas palavras.

A Dra. Heloisa Marceliano Nunes, um muito obrigado em caráter especial, por seu incentivo, paciência, apoio e contribuição na busca de crescimento, sendo exemplo de competência, garra, determinação e disciplina.

A Dra. Ilse Almeida, que como assessora do Grupo Tarefa do Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola, forneceu-me dados importantes para realização deste trabalho.

Às estatísticas Carmem Oliveira e Fernanda Sagica, pela competência, sugestões, discussões, busca de resultados, ensinamentos.

À minha prima Ângela Regina, pelo carinho, dedicação e apoio na contribuição deste trabalho.

Aos bibliotecários, Vânia Barbosa e Nilton Pereira pela disponibilidade na revisão e normatização deste trabalho.

Aos técnicos da biblioteca do IEC, Maria José Matheus, Maria Izaaleth Batista e Josimaris, pela presteza com que tiveram na obtenção de referências.

Ao meu amigo Luiz Lucas, que com paciência e carinho fez a revisão gramatical deste trabalho.

Ao setor de Geoprocessamento do IEC, um muito obrigado ao Nelson Veiga e João Monteiro contribuindo com a edição de imagens.

Aos colegas da seção de Meio Ambiente (SAMAM), Dorotéa Lobato, Iracina de Jesus, Maria de Fátima Assis, Renato de Medeiros, Walber Pinto, Eleomar Norões, Alcir Vilar, Antonio Carlos, Edna Cabral, Erinete Costa, Elivan Vale, Airton Teixeira, Luciana Melo, Silvia Lacerda, Leda Arruda e Nadia Felipe pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

Aos colegas da Secretaria de Saúde Pública (SESPA/NUEPI) Dra Ana Helfer, Amiraldo, Carmem, Jorge Andrade, Jaíra, Álvaro Macias, Iolanda, pela contribuição fornecendo dados epidemiológicos do Estado.

A minha amiga Fabíola Silveira e Dr. Leisson que colaboraram com a tradução do abstrat, meu muito obrigado.

Aos meus familiares, que com carinho, amor, valorizou meu potencial.

A todos os amigos e amigas que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa dissertação de mestrado.

Àqueles que embora não mencionados, sintam-se presentes no coração.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	13
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 HISTÓRICO.....	17
1.2 ETIOLOGIA.....	19
1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	21
1.3.1 Rubéola	21
1.3.2 Síndrome da Rubéola Congênita	23
1.4 IMPORTÂNCIA DA RUBÉOLA E DA SRC COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	25
1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RUBÉOLA E DA SRC.....	30
1.5.1 Métodos laboratoriais	31
1.5.2 Infecção primária	32
1.5.3 Reinfecção	35
1.5.4 Infecção fetal	37
1.5.5 Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)	38
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA RUBÉOLA.....	40
1.7 VACINA CONTRA A RUBÉOLA.....	41
1.7.1 Desenvolvimento de vacinas contra rubéola	41
1.7.2 Imunogenicidade e eficácia da vacina	43
1.7.3 Eventos adversos	46
1.7.4 Contra – indicações	48

1.8 ASPECTOS LEGAIS E RELIGIOSOS DA RUBÉOLA NA GRAVIDEZ.....	50
1.9 EPIDEMIOLOGIA DA RUBÉOLA.....	51
1.9.1 Situação epidemiológica da Rubéola e SRC no mundo.....	51
1.9.2 Estratégias de controle da Rubéola e da SRC no mundo.....	53
1.9.3 Situação epidemiológica da Rubéola e SRC no Brasil.....	57
1.9.4 Situação epidemiológica no Estado do Pará.....	63
1.9.4.1 Perfil da Síndrome da Rubéola Congênita no Estado do Pará.....	67
2 OBJETIVOS.....	69
2.1 OBJETIVO GERAL.....	69
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	69
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	70
3.1 AREA DE ESTUDO.....	70
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	70
3.3 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS.....	71
3.3.1 Dados epidemiológicos dos indivíduos referenciados.....	71
3.3.2 Coleta de amostras sanguíneas.....	71
3.4 ANÁLISE LABORATORIAL.....	72
3.4.1 Pesquisa de IgG.....	73
3.4.2 Pesquisa de IgM.....	74
3.5 FICHAS DE ATENDIMENTO E VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	75
3.5.1 Abordagem espacial	75
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	77
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	78
4 RESULTADOS.....	79

5 DISCUSSÃO.....	100
6 CONCLUSÕES.....	117
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
ANEXOS.....	140
APÊNDICES.....	146

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática do vírus da rubéola.....	20
Figura 2 –	Representação esquemática da replicação do vírus da rubéola.....	21
Figura 3 –	Distribuição dos casos confirmados de rubéola, no Brasil, região Norte e estado do Pará, entre 1997 e 2005.....	60
Figura 4 –	Estratégia de controle e incidência anual da rubéola, Brasil, 1992 – 2008.....	62
Figura 5 –	Número de casos confirmados de rubéola no estado do Pará, no período de 1997 a 2008.....	66
Figura 6 –	Freqüência de sintomas e sinais de rubéola nos períodos pré e pós- vacinais, Pará, Brasil.....	83
Figura 7 –	Prevalência de anticorpos IgG para o vírus da rubéola nos períodos pré e pós-vacinal.....	88
Figura 8 –	Prevalência de anticorpos IgM para o vírus da rubéola nos períodos pré e pós-vacinal.....	89
Figura 9 –	Distribuição dos casos de rubéola sorodagnosticados na SAMAM-IEC, por mesorregiões do estado do Pará, nos períodos pré e pós-vacinal.....	95
Figura 10 –	Casos de rubéola diagnosticados na SAMAM/IEC, 1989–2005.....	96
Figura 11 –	Média mensal dos casos de rubéola, diagnosticados na SAMAM/IEC, nos períodos pré e pós-vacinal.....	97
Figura 12 –	Distribuição dos casos de rubéola, por município, atendidos na SAMAM/IEC, no período pré-vacinal.....	98
Figura 13 –	Distribuição dos casos de rubéola, por município, atendidos na SAMAM/IEC, no período pós-vacinal.....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição das amostras examinadas para sorologia da rubéola, na SAMAM-IEC, por sexo e faixa etária, Pará, Brasil, de 1989 a 2005.....	80
Tabela 2 –	Prevalência de anticorpos para rubéola, nas amostras testadas na SAMAM-IEC, por ano de estudo, Pará, Brasil, 1989 a 2005.....	81
Tabela 3 –	Distribuição das amostras de pacientes atendidos no SAMAM-IEC, por período do estudo e critérios de atendimento, Pará, Brasil, de 1989 a 2005.....	82
Tabela 4 –	Frequência de casos de Rubéola na SAMAM-IEC, segundo critério de atendimento, nos períodos pré e pós-vacinal, Pará, Brasil.....	84
Tabela 5 –	Distribuição do número de casos de Rubéola na SAMAM-IEC, segundo a faixa etária e o sexo, nos períodos pré e pós-vacinal, Pará, Brasil.....	85
Tabela 6 –	Prevalência de anticorpos IgG na população estudada por faixa etária e sexo nos períodos pré e pós-vacinal.....	87
Tabela 7 –	Imunidade e susceptibilidade ao VR, em mulheres em idade fértil, não gestantes, nos períodos pré e pós-vacinal.....	90
Tabela 8 –	Frequência de anticorpos IgM e IgG do vírus da rubéola, segundo a faixa etária, em gestantes atendidas na SAMAM-IEC, nos períodos pré e pós-vacinal.....	91
Tabela 9 –	Frequência de IgM positivo para o vírus da rubéola em gestantes, segundo idade gestacional e faixa etária, nos períodos pré e pós-vacinal.....	92
Tabela 10 –	Distribuição de gestantes IgM positivo, sintomáticas e assintomáticas, atendidas na SAMAM-IEC, nos períodos pré e pós-vacinal.....	92
Tabela 11 –	Distribuição de manifestações clínicas em menores de ano de idade, com IgM positivo para o vírus da rubéola, nos períodos pré e pós-vacinal.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS, LISTAS E SÍMBOLOS

BHK21	Rim de hamster <i>baby</i>
BNS	Boletim de Notificação Semanal
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DNA	Ácido desoxiribonucléico
DNC	Doença de notificação compulsória
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos das Américas
GVI	Grávidas Vacinadas Inadvertidamente
HDA	História da doença atual
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IEC	Instituto Evandro Chagas
IF	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IH	Inibição da Hemaglutinação
ICR	Infecção Congênita pelo Vírus da Rubéola
MIF	Mulheres em idade Fértil
MS	Ministério da Saúde
nm	nanômetros
nt	nucleotídeos
NUEPI	Núcleo Estadual de Epidemiologia
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PCA	Persistência do canal arterial
PCR	Reação em cadeia de Polimerase
PHLS	<i>Public Health Laboratory Service</i>
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RNA	Ácido Ribonucléico
RT-PCR	Transcrição reversa-reação em cadeia da polimerase

SAMAM	Seção de Meio Ambiente
SESPA	Secretaria Executiva de Saúde Estado do Pará
SIDE	Sistema de Informação das Doenças Exantemáticas
SINAN	Sistema de notificação de Agravos nacional
SNF	Secreção nasofaríngea
SRC	Síndrome da Rubéola Congênita
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TMB	Tetrametilbenzidina
TORCH	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes vírus e Sífilis.
UFPA	Universidade Federal do Pará
VR	Vírus da Rubéola
VDV	Vacina Dupla viral
VTV	Vacina Triplíce Viral
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

A Rubéola é uma virose exantemática geralmente de evolução benigna, mas quando adquirida durante a gestação, pela teratogenicidade do vírus, pode provocar a Síndrome da Rubéola Congênita caracterizada por malformações fetais e aborto espontâneo. Com o objetivo de descrever o perfil soropidemiológico da Rubéola de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas/SVS/MS nos períodos pré-vacinal (1989 a 1999) e pós-vacinal (2000 a 2005), foi realizado estudo retrospectivo do banco de dados de 34.221 amostras, cujos testes sorológicos foram analisados através da técnica de pesquisa de IgM e IgG por ELISA com kits do laboratório DADE BEHRING®. A taxa de infecção encontrada foi de 17,2% no período pré-vacinal e de 4,0% no pós-vacinal. Entre a sintomatologia apresentada no período pré-vacinal, a linfadenopatia teve maior taxa com 38,4% e no pós-vacinal a artralgia com 11,3%. Nas mulheres em idade fértil, a média da taxa de imunes foi de 78,3% e 84,4% no período pré e pós-vacinal, respectivamente. A taxa de infecção em gestantes no período pré-vacinal foi de 9,3% e no pós-vacinal 1,6%. Os recém-nascidos infectados corresponderam a 2,1% no período pré e 1,0% no período pós-vacinal nesses, houve predomínio de catarata e cardiopatia isoladas ou em associação. Foi concluído que houve diferença significativa entre as frequências de todos os segmentos estudados, em relação aos períodos pré e pós-vacinal, confirmando a eficácia da vacina na prevenção da Rubéola e da SRC, tal fato realça a necessidade de se ampliar as coberturas vacinais para impedir a circulação do VR no país, cumprindo assim o acordo de eliminação até o ano 2010.

Palavras-chaves: Rubéola, Síndrome Rubéola Congênita, Soroprevalência.

ABSTRACT

Rubella is a usually benign exanthematic virus infection. However, it can cause Congenital Rubella Syndrome characterized by fetal malformation and spontaneous abortion when acquired during pregnancy due to its teratogenicity. A retrospective study of a database of 34.221 samples was performed in order to describe the seroepidemiological profile of rubella in patients referred to the Evandro Chagas Institute/SVS/MS, during the vaccinal period (1989 -1999) and post-vaccinal (2000-2005). The serological tests were analyzed through research of IgM and IgG by ELISA with DADE BEHRING[®] laboratory kits. The infection rates found were 17,2% and 4,0% during the pre- and post-vaccinal periods, respectively. Among the symptoms observed during the pre-vaccinal period, lymphadenopathy presented the highest rate (38,4%), whereas during the post-vaccinal period arthralgia was the most prevalent (11,3%). In women in reproductive age, the mean immunity rate was 78,3% and 84,4% during the pre- and post-vaccinal periods, respectively. The infection rate in pregnant women was 9,3% during the pre-vaccinal period and 1,6% during the post-vaccinal period. The total of infected newborns in the pre-vaccinal period was 2,1%, and 1,0% in the post-vaccinal period. Predominance of cataract and cardiopathy, isolated or in association, was observed among the newborns. It was concluded that there was a significant difference between the frequency of all studied segments regarding the pre- and post-vaccinal periods, which confirmed the effectiveness of the vaccine in the prevention of Rubella and Congenital Rubella Syndrome. These data highlight the need to increase the coverage of vaccination programs in order to reduce the circulation of the rubella virus in Brazil, thus accomplishing the commitment to eliminate rubella by 2010.

Keywords: Rubella, Congenital Rubella Syndrome, Seroprevalence.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A Rubéola foi descrita pela primeira vez em 1814 por médicos alemães, denominada de *rötheln*, reconhecida oficialmente em 1881 no Congresso Internacional de Medicina (Lee & Bowden, 2000; Weisse, 2001; Banatvala & Brown, 2004); sendo considerada uma variação do sarampo e da escarlatina e, por esse fato, recebeu a denominação de *Sarampo Alemão*, por ser estudada principalmente por cientistas alemães como descrito por Banatvala & Brown, em 2004.

Forbes (1969), tratando dos aspectos históricos da Rubéola relatou que o médico inglês Henry Veale, descrevendo um surto da doença em escola na Índia, propôs a denominação de Rubéola (*rubella*), palavra de origem latina, significando “vermelho tênue”, com etiologia viral postulada em 1914 por Hess, baseado em estudos experimentais. Sua confirmação ocorreu em 1938 por Hiro e Tosaka, quando demonstraram a transmissibilidade inoculando material de orofaringe de pacientes com quadro clínico da doença, em voluntários saudáveis.

Considerada uma doença de pouca relevância até a quarta década do século XX, por apresentar uma sintomatologia benigna, em 1941, na Austrália, o oftalmologista Norman McAlister Gregg fazendo associação entre infecção por rubéola no início da gestação e a ocorrência de defeitos congênitos, observou a teratogenicidade do vírus. Em seu estudo detectou a presença de catarata congênita bilateral em 13 recém-nascidos, chegando posteriormente a um total de 78 casos diagnosticados. Essas crianças haviam nascido após uma grande epidemia de rubéola ocorrida em New South Wales,

Austrália, em 1940, os quais, apresentaram dificuldade de sucção sugerindo possível presença de cardiopatia congênita.

A semelhança clínica dos casos e a incidência desses casos em uma mesma área geográfica sugeriram a presença do vírus da rubéola (VR) no primeiro trimestre da gestação em 68 dos 78 casos de recém-nascidos com malformações, confirmando o efeito teratogênico do vírus. A partir dessas observações, Gregg (1941) descreveu a Síndrome da Rubéola Congênita-SRC (Cradock-Watson, 1991; Banatvala & Brown, 2004).

A associação entre rubéola/gestação e a ocorrência de surdez em recém-nascidos foi estudada por Swan *et al.* (1943) e Gregg (1944). Desde então, vários estudos foram descritos por epidemiologistas em diversas partes do mundo (Greenberg *et al.*, 1957).

A potencialidade do VR em causar malformações congênitas mudou o *status* dessa infecção, que considerada benigna na infância, passou a ser de grande importância para a saúde pública, de interesse sanitário e controle epidemiológico (CDC, 2001a; PAHO, 2007).

O VR foi isolado em 1962, por dois grupos de pesquisadores que trabalharam de forma independente: Weller e Neva na Harvard School of Public Health\ EUA e Parkman, Bluscher e Artenstein, na Walter Reed Army Institute of Research\ EUA. O primeiro grupo detectou a presença do vírus da rubéola pelo efeito citopático em culturas de células amnióticas humanas, e o segundo isolou o vírus em células de rim de macaco verde africano, *Cercopithecus aethiops*, atualmente *Chlorocebus aethiops* (Tonelli & Freire, 2000). Os agentes etiológicos isolados por ambos os grupos de pesquisadores eram antigenicamente semelhantes e foram neutralizados por soro de animais

infectados experimentalmente e de convalescentes de rubéola (Cradock-Watson, 1991). Em 1967, Stewart et al., desenvolveram a reação de inibição da hemaglutinação como técnica para o diagnóstico da doença.

A incidência de malformações varia de acordo com o momento da infecção materna, 40% a 60% de risco ocorre nas primeiras oito semanas de gestação (aborto espontâneo, natimortos, partos prematuros, baixo peso ao nascer ou malformações múltiplas); 30% a 35% na 12^a semana (surdez ou doença coronariana congênita); caindo para 10% na 16^a semana. A partir da 17^a semana de gravidez é muito raro o risco de lesão fetal (Sirvent *et al.*, 2006).

O perfil epidemiológico da doença desencadeou a necessidade do desenvolvimento de vacinas. O primeiro modelo de vacina contra rubéola foi desenvolvido em 1962, por Meyer, Parkman e Hobbins a partir de vírus vivo, proveniente de uma cepa (HPV-77), esta não apresentou reatogenicidade e foi eficaz na imunogenicidade; no entanto, ainda eram necessários outros testes a fim de comprovar a eficácia da mesma (Meyer *et al.*, 1969). Em 1966, ocorreu com êxito o desenvolvimento de uma cepa atenuada do vírus da rubéola para uso em vacina (Krugman, 1967).

1.2 ETIOLOGIA

Em 1974, o vírus da rubéola foi incluído no International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), sendo classificado na família *Togaviridae*, gênero *Rubivirus*, apresentando apenas um sorotipo (Santos *et al.*, 2002).

O vírus da rubéola apresenta morfologia esférica, medindo 60 a 70 nanômetros (nm) de diâmetro, cujo genoma é formado por ácido ribonucléico (RNA) de cadeia simples, com aproximadamente 10.000 nucleotídeos

(Chantler *et al.*, 2001; Banatvala & Brown, 2004; Plotkin & Reef, 2004). A estrutura química do vírus é formada por três proteínas: duas glicoproteínas E1 e E2, inseridas no envelope de lipoproteínas, com projeções espiculares e outra originando o capsídeo C, que são essenciais para sua infectividade (Santos *et al.*, 2002; Plotkin & Reef, 2004), como demonstrado na Figura 1.

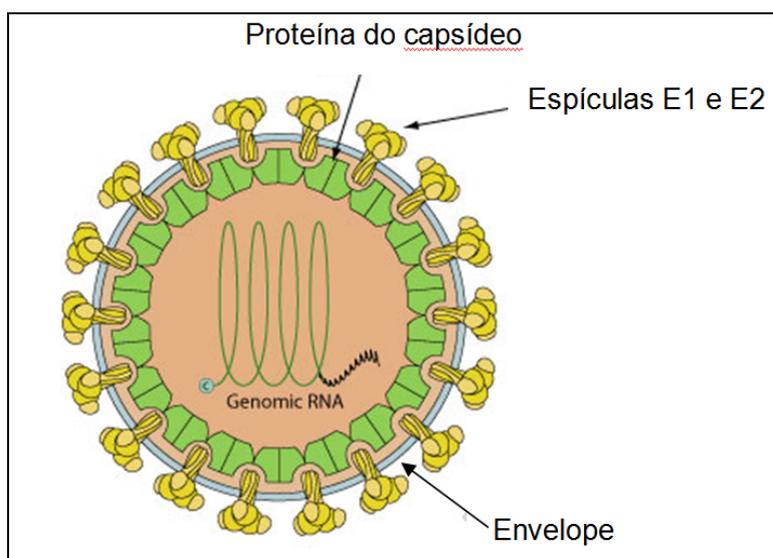


Figura 1 – Representação esquemática do vírus da rubéola (adaptado de Knipe & Howley, 2007).

Segundo Souza *et al.* (1997) o VR é altamente sensível ao calor, aos extremos de pH, solventes lipídicos, à tripsina e à luz ultravioleta. É também termolábil, sendo rapidamente inativado a 37°C em 48 horas e a 56°C em quatro minutos e persiste viável por 24 horas a uma temperatura de 4°C.

Sua replicação, *in vitro*, ocorre em várias células de mamíferos, incluindo células das linhagens, BHK21 e VERO (Plotkin, 1999; Tonelli & Freire, 2000).

O vírus da rubéola liga-se às células alvo, por meio das glicoproteínas do envelope. O processo de adsorção é feito por endocitose ocorrendo uma mudança nas glicoproteínas do envelope viral devido à acidez

do endossoma, permitindo a fusão do envelope dos vírus à membrana celular, liberando o nucleocapsídeo no interior do citoplasma da célula, por onde vai ocorrer todo o processo de replicação (Lee & Bowden, 2000), como mostra a Figura 2.

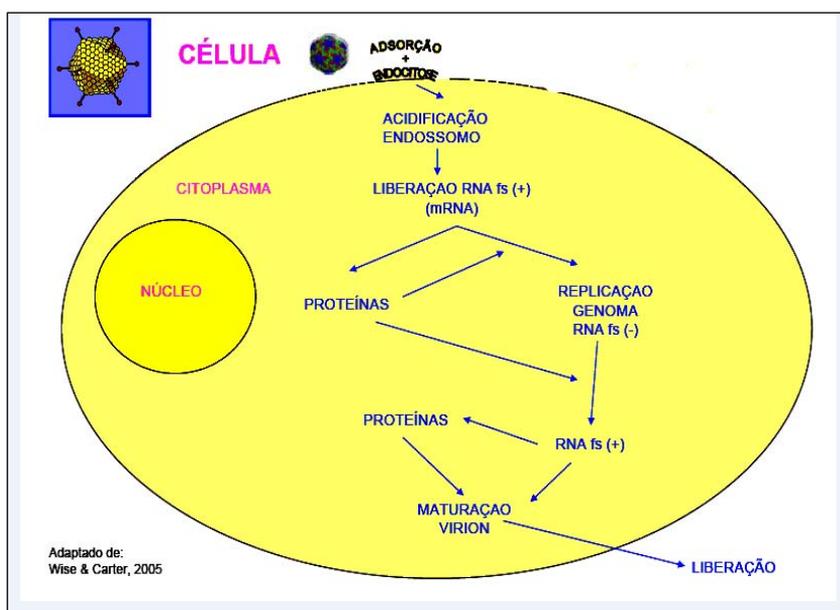


Figura 2 – Representação esquemática da replicação do vírus da rubéola. Fonte: Universidade Federal de Goiás (2008).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1.3.1 Rubéola

A infecção causada pelo VR é de distribuição universal, que pode ocorrer o ano todo, verificando-se um aumento de sua incidência no final do inverno e início da primavera. As epidemias podem ocorrer com intervalos que variam de quatro a sete anos e a faixa etária mais atingida varia entre cinco e nove anos de idade (Cutts *et al.*, 1997; Silva, 2000).

Tem evolução benigna, acomete pessoas de todas as idades e de ambos os sexos. Caracteriza-se por um quadro clássico de combinações de

sintomas como: exantema máculopapular, linfadenopatias (principalmente na região cervical posterior e retro-auricular), febre moderada e artralgias, podendo apresentar outros sintomas como coriza, conjuntivite e anorexia (Chantler *et al.*, 2001).

A transmissão ocorre via inalação de aerossóis infectados, atingindo as células do trato respiratório superior. A entrada nas células ocorre por endocitose mediada por receptor, disseminando e replicando-se no sistema linfóide da nasofaringe; ocorrendo a viremia, provocando a infecção sistêmica. O período de transmissão ocorre entre cinco a sete dias antes e sete dias depois do aparecimento do exantema (Chernesky & Mahony, 1999; CDC, 2001a).

O tempo de incubação varia de 12 a 23 dias, em média 14 dias, findo este período surge o exantema máculopapular crânio-caudal. Na primeira semana após o contágio não são detectados sintomas, posteriormente ocorre linfadenopatia retro-auricular e occipital. Neste período podem surgir mal estar geral, febre moderada e exantema que dissemina pelo corpo, o qual, em torno de três dias começa a regredir (Chernesky & Mahony, 1999; Brasil, 2003b).

Embora seja doença benigna, pode manifestar complicações como artralgias e artrites em até 70% dos adultos, acometendo dedos, pulsos e joelhos, com duração de cinco a dez dias. Podem ocorrer também, encefalites em 1/6.000 casos, mais frequente em adultos; síndrome de Guillain-Barré e manifestações hemorrágicas em 1/3.000 casos, mais freqüentes em crianças, sendo a púrpura trombocitopênica a manifestação mais comum (Taber & Demnler, 1994; Plotkin, 1999; Gershon, 2000). Outras complicações mais raramente observadas são: miocardite, conjuntivite folicular e ceratite (Tonelli & Freire, 2000).

É interessante lembrar que a infecção pelo VR é subclínica ou assintomática em 25% a 50% dos casos, causando preocupação quanto à transmissão em gestantes e ao seu feto (Diniz & Ramos, 2002).

1.3.2 Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)

A forma mais grave apresentada pela rubéola é a SRC, que ocorre durante a infecção aguda em mulheres grávidas (Rey *et al.*, 2000). A infecção intra-uterina, dependendo do período, pode resultar no nascimento de uma criança sem qualquer anomalia, ou provocar natimortalidade, abortamento espontâneo, partos prematuros e baixo peso ao nascer, ou o nascimento de crianças com anomalias simples até malformações múltiplas (Reef *et al.*, 2000).

A gravidade dos efeitos do VR sobre o feto vai depender do tempo de gestação em que a infecção ocorrer. As primeiras doze semanas de gestação são mais graves para o conceito de mães infectadas pelo VR, resultando em infecções congênitas em 90% dos fetos (Webster, 1998). O risco de infecção fetal e a gravidade das anomalias congênitas diminuem após o primeiro trimestre de gestação, reduzindo em torno de 25% a 35% (Webster, 1998; Chantler *et al.*, 2001).

As manifestações clínicas da SRC podem ser transitórias, permanentes e tardias. As manifestações transitórias podem estar presentes ao nascimento, desaparecendo após um período variável. Entre as alterações transitórias, descreve-se o quadro de doenças multissistêmicas que alguns lactentes apresentam entre o 3º e o 12º meses de vida, como exantema prolongado; diarréia persistente; pneumonite; hepatite e alterações do desenvolvimento ósseo (Banatvala & Brown, 2004).

As manifestações permanentes, ou seja, as que são mantidas durante toda a vida do indivíduo, podem ser percebidas logo aos primeiros dias de vida, como a microcefalia; meningoencefalite; hepatoesplenomegalia; lesões ósseas ou ainda precocemente nos primeiros meses de vida, alterações oculares, cardíacas e auditivas (Tardieu *et al.*, 1980; Boner *et al.*, 1983; Robertson, *et al.*, 2003).

As manifestações tardias estão associadas com a persistência e reativação do vírus e com mecanismos auto-imunes. Podem surgir desde o segundo ano de vida até a idade escolar da criança. A principal e mais comum é a surdez, que de acordo com Tonelli & Freire (2000) pode apresentar-se isoladamente ou em conjunto com outras doenças. Robertson *et al.*, em 2003, descreveu em seu estudo, o autismo como manifestação de evidência tardia no desenvolvimento neurosensorial.

A Rubéola pode promover distúrbios endócrinos como disfunção tireoidiana (hipotireoidismo e hipertireoidismo); diabetes mellitus imunodependentes, podendo segundo Cooper (2004), serem evidenciadas tardiamente, em 20% dos casos.

Em um mesmo meio ambiente, crianças portadoras do VR, sintomáticas ou assintomáticas, são potencialmente infectantes para indivíduos suscetíveis, pois podem excretar o vírus por meio das secreções nasofaríngeas e da urina, pelo período de 18 a 24 meses após o nascimento (Pinheiro & Carvalho, 2007).

1.4 IMPORTÂNCIAS DA RUBÉOLA E DA SRC COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Após as grandes epidemias da década de 1960 na Europa e EUA, quando um grande número de recém-nascidos apresentou defeitos congênitos relacionados à infecção materna (Webster, 1998; Banatvala & Brown, 2004), priorizou-se o desenvolvimento de vacinas contra a rubéola. Três vacinas foram licenciadas inicialmente no período de 1969 a 1970 nos EUA; pouco depois, a vacina de fibroblasto diplóide humano (RA27/3) foi licenciada na Europa e, em 1979, nos Estados Unidos, passando então a ser a única utilizada naquele país, bem como em toda a região das Américas e Europa. A preferência por esta cepa deve-se à sua consistente imunogenicidade e menor reatogenicidade (Banatvala & Brown, 2004; Plotkin, 2004).

Estudo de Oliveira *et al.*, realizado em Niterói - RJ/Brasil, em 2001, sobre a etiologia de doenças com exantema máculopapular, dentre eles o vírus do sarampo, rubéola, parvovírus humano (B19), dengue e herpes vírus tipo 6, mostraram que a típica linfadenopatia pós-auricular e suboccipital observada em 59,1% dos casos confirmados laboratorialmente como rubéola, era significativa quando comparada com as outras doenças exantemáticas, contudo sem caracterizar-se como um marcador patognomônico da rubéola.

No Brasil, para fins de vigilância epidemiológica, a definição de caso suspeito de rubéola baseia-se no seguinte critério: "caso suspeito de rubéola é todo paciente que apresente febre e exantema maculopapular, acompanhado de linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, independente da idade e

situação vacinal" (Brasil, 2003b). Este critério não abrange grande parte dos casos de rubéola devido ao amplo espectro clínico da doença.

Outro estudo conduzido, por Oliveira *et al.* em 2006 em Niterói/RJ, analisando soros de 1.186 pacientes atendidos em unidades básicas de saúde que apresentavam várias combinações de exantema com febre, artropatia e linfadenopatia, demonstrou-se que a definição de caso suspeito de rubéola preconizada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2003b) tinha baixo valor preditivo (13,5%). Esta definição de caso identificou corretamente 42,3% dos casos IgM positivos e classificou, de forma incorreta, 26,1% dos casos IgM negativos.

Em virtude da dificuldade diagnóstica, os casos de rubéola são muitas vezes subnotificados; por esse motivo, adotou-se a implementação da vigilância epidemiológica integrada do sarampo e rubéola em todo o território nacional, a partir de 1992 (Plano de Eliminação do Sarampo) e 1999 (Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola e SRC). Com essa medida, houve uma sensível melhora no diagnóstico, a partir da exigência do critério de confirmação laboratorial para o encerramento dos casos. Surtos de rubéola passaram a ser detectados em vários estados brasileiros, como os ocorridos no Acre e São Paulo, em 2000, atingindo principalmente a população de 12 a 39 anos (Lanzieri *et al.*, 2003).

A rubéola pós-natal, considerada doença benigna na infância, apresenta baixa morbimortalidade, porém a SRC, que acomete os conceptos de mães infectadas durante a gestação, pode ocasionar desde perdas fetais e natimortalidade a uma ampla série de defeitos congênitos nos recém-nascidos contribuindo com elevado custo psicossocial (WHO, 2000; Chantler *et al.*, 2001; Cooper, 2004).

O risco de infecção fetal varia de acordo com a época em que ocorre a infecção materna, durante o período gestacional. A infecção fetal atinge 81% nos conceptos expostos no primeiro trimestre da gestação (0 a 12 semanas de gravidez); no segundo trimestre a taxa de infecção fetal decresce para 67% (13ª a 14ª semanas). O risco de abortamento espontâneo é 50% maior quando a exposição ocorre no primeiro trimestre (Miller *et al.*, 1982; WHO, 2000).

Segundo Webster (1998), o dano fetal é raro se a infecção ocorre após a 16ª semana de gestação. Este fato pode ser explicado pela combinação da resposta imunológica fetal com a transferência de anticorpos maternos a partir desta etapa do desenvolvimento, o que seria suficiente para limitar a atividade viral. Entretanto, sabe-se que a infecção fetal pode ocorrer sem o quadro clínico clássico de SRC, após infecção materna a qualquer época da gestação (CDC, 1998; Signore, 2001).

Desde 1997, as recomendações do *Pan American Health Organization Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases* têm priorizado o fortalecimento das ações de prevenção e controle da rubéola e SRC. A maioria dos países das Américas incorporou a VTV (sarampo, caxumba e rubéola) nas rotinas dos programas de imunização a partir dos 12 meses de idade, com a 2ª dose aplicada por ocasião de campanhas de seguimento contra o sarampo, que é uma estratégia recomendada pela OPAS para a população de 1 a 4 anos.

De acordo com Castillo-Solórzano *et al.* (2003), com o objetivo de acelerar o controle da rubéola e prevenção da SRC, vários países estenderam essa vacinação à população de adultos. Foram iniciadas campanhas de vacinação em massa para a população feminina com mulheres em idade fértil (12

a 39 anos) e para a população de ambos os sexos (5 a 39 anos), as quais foram consideradas a forma mais eficiente para a interrupção da transmissão do VR.

A literatura sobre as estratégias de eliminação da SRC fortalece a meta de atingir e manter altas coberturas vacinais contra a Rubéola em crianças de 1 a 4 anos e em mulheres em idade fértil (WHO, 2000).

A estratégia de vacinação contra rubéola em mulheres de idade fértil tem mantido as recomendações de não vacinar grávidas e de evitar a gravidez até trinta dias após a vacinação (CDC, 2001b; 2006).

Para se avaliar a segurança da vacina contra a rubéola, desde 1971 existem estudos sobre o acompanhamento das gestantes vacinadas inadvertidamente e seus conceitos (CDC,1982; Tookey *et al.*, 1991); entretanto, evidências científicas têm demonstrado que a vacina contra rubéola não causa danos ao feto, não havendo indicação para interrupção da gravidez na ocorrência de vacinação inadvertida em gestantes ou em mulheres que engravidaram após receberem a vacina (Enders,1985; CDC,1989; Tookey *et al.*, 1991; OMS, 2001; Plotkin & Reef, 2004; Banatvala & Brown, 2004; CDC, 2006).

A notificação de caso suspeito de rubéola em gestante inicia o processo epidemiológico de investigação, cuja confirmação desencadeia o acompanhamento da gestante, com o objetivo de investigar o RN logo após o nascimento, até pelo menos um ano de vida (Brasil 2003b).

A vigilância epidemiológica oportuna da rubéola pós-natal assegura a possibilidade de obter dados confiáveis sobre transmissão vertical pela rubéola e o controle da SRC. A confirmação ou descarte laboratorial de casos suspeitos de rubéola e da SRC são os norteadores principais da vigilância epidemiológica. As atividades de diagnóstico laboratorial constituem um dos

pilares indispensáveis para o alcance do controle e eliminação da rubéola. Este processo é baseado nas definições de caso, preconizadas pelo subsistema de vigilância da SRC (CDC, 2001a):

- Caso suspeito: todo RN cuja mãe foi caso suspeito ou confirmado de rubéola ou contato de caso confirmado de rubéola, durante a gestação, ou toda criança até 12 meses de idade que apresente sinais clínicos compatíveis com infecção congênita pelo vírus da rubéola, independente da história materna.
- Caso confirmado:
 - a) Laboratorial - quando há presença de malformações congênitas e, pelo menos, uma das seguintes condições: presença de anticorpos IgM específicos; títulos de anticorpos da classe IgG, detectados por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), mantidos persistentemente elevados ou acima do esperado pela transferência passiva de anticorpos maternos;
 - b) Clínico: quando os resultados laboratoriais são insuficientes para confirmar o diagnóstico e o RN ou a criança menor de 12 meses apresentar duas das seguintes complicações do Grupo 1 (catarata/glaucoma congênito, cardiopatia congênita, retinopatia pigmentar e surdez) , ou uma complicação do Grupo 1 associada a uma do Grupo 2 (hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalite, púrpura trombocitopênica, radiotransparência óssea nas metáfises), ou uma das complicações do Grupo 1 associada à história materna,

comprovada por laboratório ou vínculo epidemiológico durante a gestação.

- Infecção congênita - considera-se como caso de infecção congênita quando a criança é submetida a uma avaliação minuciosa e não se observa nenhuma das alterações permanentes ou progressivas de infecção pelo VR, embora haja confirmação laboratorial (IgM positivo para rubéola), podendo ou não apresentar manifestações transitórias. Esse caso, na verdade, não se trata de SRC.
- Perda fetal - considera-se como perda fetal o caso de abortamento ou de natimorto resultante de gestação durante a qual se comprovou a ocorrência de rubéola, independente de confirmação de afecção no feto.

1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RUBÉOLA E DA SRC

A virulência do VR para o feto até o início da década de 1960 não havia sido esclarecida, sendo estudada com a descoberta de métodos para cultivar o vírus e esclarecimentos diagnósticos precisos da infecção em mulheres grávidas (CDC, 1969).

A evidência de malformações congênitas no concepto, associado com a rubéola na gravidez estimulou muitas pesquisas em diagnóstico laboratorial, com o desenvolvimento de vários métodos para detecção de anticorpos (Cradock-Watson, 1991; Banatvala & Brown, 2004).

O diagnóstico laboratorial preciso de infecção passada ou recente por rubéola é fundamental não só para o paciente, como também para a

coletividade, envolvendo questões epidemiológicas e que demandam ações de controle imediato da doença (Morgan-Capner *et al.*, 1985).

1.5.1 Métodos laboratoriais

O isolamento do VR, em 1962, ocasionou o desenvolvimento de várias técnicas laboratoriais para avaliar imunidade à infecção, como os testes de detecção de anticorpos neutralizantes específicos para rubéola, anticorpos inibidores da hemaglutinação e hemólise radial simples, como descreveram Banatvala & Brown, em 2004.

Em 1965, Sever *et al.* introduziram o teste de fixação de complemento usando antígeno extraído de células de rim de coelho - *RK13 cells* que, posteriormente, foi substituído pela teste de inibição da hemaglutinação (IH) por Stewart *et al.*, em 1967.

O teste de IH detecta todas as classes de anticorpos e pode ser usado para medir anticorpos específicos IgM em frações de soro, utilizando um antígeno disponível comercialmente. Alguns laboratórios utilizaram a técnica de Imunofluorescência indireta (IF), porém este método é restrito em virtude de grande dificuldade metodológica (Cradock-Watson, 1991).

Um grande avanço no diagnóstico laboratorial ocorreu com a introdução do ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de IgM específico para Rubéola. Devido à sua alta sensibilidade o teste de ELISA pode, em algumas situações, dar resultados positivos que não necessariamente indicam infecção recente. Algumas pessoas produzem anticorpos da classe IgM durante meses ou mesmo anos após a infecção primária aguda e isto pode causar dificuldade diagnóstica posterior,

principalmente em gestantes que estiverem sendo investigadas após contato com casos de rubéola – como nos casos de reinfecção, que podem estimular a produção de IgM (Morgan-Capner *et al.*, 1985).

Atualmente, o teste de ELISA é o mais empregado para a detecção de anticorpos. A soroconversão ou pelo menos um aumento significativo nos títulos de anticorpos da classe IgG, é indicativo de infecção aguda pelo VR, porém a necessidade de estabelecer ou excluir um diagnóstico, faz com que a detecção de IgM seja reconhecida como um marcador de infecção recente, segundo Thomas *et al.*, 1992 e Plotkin, 2004.

1.5.2 Infecção primária

O diagnóstico sorológico da Rubéola, de acordo com estudo de Thomas *et al.*, em 1999 e orientações do CDC (2001a), requer um dos seguintes achados ou a combinação de ambos: (1) testar IgM por ELISA usando a técnica de captura, que é o teste de eleição ou (2) os testes indiretos (Grangeot-Keros & Enders, 1997).

Os anticorpos IgM algumas vezes não são detectados antes de 4 a 5 dias após o início do exantema, e podem persistir durante 6 semanas após a erupção cutânea.

O soro para testar IgG deve ser coletado o mais precocemente possível, dentro de 7 a 10 dias após o surgimento do exantema, e uma segunda amostra deverá ser colhida 7 a 14 dias depois da primeira, sendo mais aconselhável de 2 a 3 semanas após a mesma (CDC, 2001a).

O diagnóstico de infecção aguda por rubéola, bem como de outras infecções virais, está na detecção de anticorpos da classe IgM, mas as técnicas

laboratoriais utilizadas podem apresentar problemas levando à interpretação errônea do diagnóstico, como afirmaram Bodeus & Feyder (1998).

A presença de IgM específica para Rubéola é utilizada para determinar se os pacientes estão em fase aguda ou se a adquiriram recentemente. Entretanto, a detecção da IgM não pode ser considerada prova absoluta de uma infecção primária recente, pois altas concentrações de IgM específica, podem ser encontradas no soro de casos comprovados de reinfecção, conforme estudos de Morgan-Capner *et al.* (1985), Best *et al.* (1989), Thomas *et al.* (1999) e Hamkar *et al.* (2005).

A resposta de IgM após a infecção primária pode ser prolongada, permanecendo durante vários anos (Pattison *et al.*, 1975; Hedmam & Rousseau, 1989). Autores como Pustowoit & Liebert (1998), relataram que a detecção de IgM específica para Rubéola normalmente não é superior ao prazo de 6 - 8 semanas após o exantema e a linfadenopatia. Estudo de Hamkar, em 2005, detectou IgM no soro do paciente por 8 -12 semanas e quando testes mais sensíveis foram utilizados, baixas concentrações puderam ser observadas por mais tempo, após a infecção natural, induzida pela vacina ou pela reinfecção.

Resultados IgM falso-positivos, devido à reatividade não-específica dos testes para IgM, podem também ocorrer devido ao fator reumatóide da classe IgM, tratamento do soro pelo calor, interferência de infecções por parvovírus B19, vírus Epstein-Barr e vírus do sarampo. Alguns soros que reagem fortemente com o antígeno da rubéola no ELISA, também reagem ao anticorpo IgM para o parvovírus B19 e vice-versa, podendo indicar a presença simultânea de anticorpos IgM para ambas as viroses, porém, frequentemente trata-se de reação cruzada, por meio de mecanismo desconhecido. Reações

cruzadas podem também ocorrer após infecção recente com outras viroses tais como Epstein-Barr e Citomegalovírus, como comprovaram Kurtz & Anderson, em 1985 e Thomas *et al.*, em 1992.

Tais questões supracitadas reforçam o fato de que a presença de IgM não deve ser considerada como único critério para o diagnóstico de rubéola primária na gravidez (Thomas *et al.*, 1992).

Estudo de Hedman & Rousseau em 1989 aponta como uma solução alternativa para a identificação de infecção primária, a medida da avidéz específica para anticorpos IgG. A avidéz ou afinidade de IgG é inicialmente baixa após estímulo antigênico primário e aumenta vagarosamente dentro de semanas e meses. O resultado de anticorpo da classe IgG de baixa avidéz específico para rubéola, tem sido proposto como um teste alternativo para confirmar infecção primária por Bottiger & Jensen (1997), Gutierrez *et al.*, (1999) e Chantler *et al.* (2001).

Estes métodos laboratoriais foram baseados em estudos experimentais de interações antígeno-anticorpo, mostrando que a maturação da resposta imune humoral é caracterizada por um aumento na afinidade com o anticorpo. A mensuração da avidéz no soro humano discrimina entre anticorpo "novo" e "antigo" e pode fazer a diferenciação entre infecção primária e reinfecção (Hedman & Rousseau, 1989).

Além do diagnóstico sorológico, a detecção viral é de grande importância principalmente nos casos de surtos, esforços devem ser realizados para a coleta de material clínico durante a investigação do caso (CDC, 1999; Brasil, 2003b). Os espécimes clínicos (*swab* de naso-orofaringe, urina, sangue ou líquido cefalorraquidiano) devem ser coletados o mais precocemente possível, até quatro

dias após o início do exantema. Os melhores resultados para detecção viral são obtidos em amostra clínica de secreção de orofaringe (CDC, 2001a).

A detecção do vírus pela técnica de *Reação em cadeia mediada pela polimerase, procedida de transcrição reversa (RT-PCR)* é geralmente utilizada após o crescimento do vírus em cultura de tecido ou diretamente em espécimes clínicas. As amostras clínicas para isolamento viral ou detecção por RT-PCR pode também ser usada para tipagem molecular. Este procedimento é útil para determinar a origem do vírus, quais as cepas de vírus circulantes e se essas cepas tornaram-se endêmicas em um determinado país ou região (Mace *et al.*, 2004).

1.5.3 Reinfecção

A reinfecção pelo VR ocorre mais em indivíduos com imunidade induzida pela vacinação, do que naqueles que possuem imunidade naturalmente adquirida. É geralmente subclínica ou assintomática e ocorre entre gestantes, que foram expostas a contato íntimo e prolongado com o vírus (Best *et al.*, 2002; Banatvala & Brown, 2004).

Estudos como o de Morgan-Capner *et al.* (2002), têm procurado associar o risco de dano fetal em casos de reinfecção materna durante o primeiro trimestre da gravidez, o que provavelmente é menor que 5% a 10%.

A evidência de reinfecção deverá ser considerada, se pacientes com baixos níveis de anticorpos para rubéola apresentarem aumento significativo nos títulos de IgG, resposta específica com detecção de IgM ou ambas as situações associadas (Best *et al.*, 1989; Cradock-Watson, 1991).

A reinfecção é caracterizada por um aumento nos títulos de anticorpos IgG pré-existentes e uma resposta IgM geralmente fraca, em algumas ocasiões pode apresentar títulos de IgM forte, à semelhança do encontrado na infecção primária, como afirmou Craddock-Watson, em 1991.

Segundo relatos de Miron em 1992 e de Aboudy *et al.*, em 1997, a ocorrência de SRC associada à reinfecção pelo VR em mulheres no primeiro trimestre da gestação são muito raros, ao contrário da alta incidência de SRC quando da evidência de infecção primária em igual período da gravidez, como demonstrado por Hamkar *et al.*, em 2005. Entretanto, vários estudos subsidiaram os critérios para o diagnóstico de reinfecção materna levando à infecção fetal, entre eles os estudos de Best *et al.*, 1989; Craddock-Watson, 1991.

É importante distinguir a reatividade do anticorpo IgM causada na infecção primária, da observada na reinfecção, principalmente em mulheres grávidas, pois segundo Hamkar *et al.* (2005), a infecção primária no primeiro trimestre da gestação implica em maior risco de comprometimento fetal.

Conseqüentemente é fundamental que no diagnóstico da infecção materna, seja realizada uma segunda sorologia no intervalo de sete dias, para confirmação de IgM nas primeiras 20 semanas de gestação e para detectar a soroconversão (Morgan-Capner *et al.*, 2002; Banatvala & Brown, 2004;). Reinfecções sintomáticas têm sido descritas mesmo com títulos de anticorpos IgG acima de 15 UI/ml (O'Shea *et al.*, 1994).

Estudo realizado em 216 amostras de soro, coletadas 30 dias após a aplicação da vacina dupla viral em indivíduos suscetíveis para a rubéola, mostrou que 77,4% eram IgM positivo. A realização do teste de avidéz demonstrou que

todas as amostras eram IgG de baixa avidéz, resultados compatíveis com infecção primária pelo vírus vacinal (Hamkar *et al.*, 2005).

1.5.4 Infecção fetal

A infecção fetal pelo VR tem sido diagnosticada com base na detecção do genoma viral em tecidos fetais, por meio de vários métodos de investigação, como por exemplo: detecção de IgM no sangue fetal através de cordocentese, detecção do vírus em líquido amniótico ou em amostras de vilosidade coriônica por RT-PCR (Bosma *et al.*, 1995; Katow, 1998; Chantler *et al.*, 2001).

O feto responde à infecção com produção de anticorpos específicos da classe IgM por volta da 20ª semana de gravidez. A detecção de IgM fetal após cordocentese pode resultar em testes falso-negativos, pela não produção de anticorpos IgM antes da 20ª semana de gestação. Com isso, é necessário uma segunda amostra em torno das 22ª a 23ª semanas de gravidez, pois a detecção de IgM específico no sangue fetal colhido por cordocentese, após a 22ª semana de gestação, indica exposição fetal ao vírus da rubéola ((Ho-Terry *et al.*, 1990; Bosma *et al.*, 1995; Pustowoit & Liebert, 1998; Katow, 1998; Banatvala & Brown, 2004).

É possível fazer um diagnóstico intra-uterino em espécimes clínicos como o líquido amniótico e amostras de vilosidade coriônica utilizando técnicas de amplificação de DNA, tais como PCR. Essas técnicas são consideradas mais apropriadas para a detecção viral nessas amostras porque são específicas, sensíveis e mais rápidas do que o isolamento viral, conforme estudos de Ho-Terry & Terry (1990), Bosma *et al.* (1995) e Chantle *et al.* (2001).

Entretanto, a detecção de RNA pelo método de RT-PCR no líquido amniótico tem sensibilidade de 87% a 100%, dependendo da época da gestação em que a amostra foi colhida (Bosma *et al.*, 1995; Banatvala & Brown, 2004). De acordo com Katow (1998), o resultado positivo de PCR em material de amniocentese entre 12^a e 22^a semanas de gestação indica exposição fetal ao vírus da rubéola.

Como demonstrado por Bosma *et al.*, em 1995, que ao analisarem amostras de produtos da concepção evidenciaram infecção intra-uterina pelo método RT-PCR, em 67% das mulheres, nas quais a infecção por rubéola havia ocorrido nas primeiras 12 semanas de gravidez. Quando as duas técnicas (RT-PCR e isolamento viral) foram associadas, a taxa de infecção foi de 70%, recomendando-se cautela quanto à interpretação desses resultados.

Apesar dos avanços e evidências referidos, recomenda-se que a conjugação dos dados clínicos, epidemiológicos e sorológicos seja considerada para o diagnóstico da rubéola na gravidez. Não se tem recomendado de rotina a coleta de material placentário ou de líquido amniótico visando o diagnóstico pré-natal (Cradock-Watson, 1991; Bosma *et al.*, 1995; CDC, 2001b; Brasil, 2003b; Banatvala & Brown, 2004; Plotkin & Reef, 2004).

1.5.5 Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)

A rubéola congênita é uma infecção sistêmica crônica, que persiste em atividade durante vários meses e sua eliminação varia de 12 a 24 meses após o nascimento (Cradock-Watson, 1991; Katow, 1998). Dois fatores envolvem o mecanismo de indução da SRC: a virulência da cepa viral e a defesa imunológica do hospedeiro (Katow, 1998).

Nas infecções congênitas, os recém-nascidos apresentam anticorpos específicos anti-rubéola da classe IgM e IgG, desde o nascimento. Altos títulos de IgM são encontrados no soro dos recém-nascidos infectados. O diagnóstico laboratorial é realizado pela presença de anticorpos específicos IgM, que são detectáveis em quase todos os casos de infecção congênita até a idade de três meses, por meio de testes sensíveis de captura de anticorpos (Banatvala & Brown, 2004). Esses títulos declinam progressivamente, menos da metade dos casos são detectados aos 12 meses de idade e raramente após os 18 meses, conforme demonstrado por Cooper & Krugman, em 1967.

O VR pode ser detectado nas secreções respiratórias em cerca de 80% a 90% das crianças com SRC, durante o primeiro mês de vida, por meio do isolamento viral. A partir deste período, a excreção viral declina progressivamente até os 12 meses. As crianças com SRC e infecção congênita, ao excretarem o vírus por período prolongado de tempo, são consideradas infectantes pelo menos até a idade de um ano (Cooper & Krugman, 1967; Banatvala & Brown, 2004).

Segundo orientações do CDC (2001a) e estudo de Plotkin & Reef (2004), o diagnóstico da SRC ou da Infecção Congênita pelo vírus da rubéola (ICR) requer um dos seguintes achados laboratoriais:

- a) evidência de anticorpos anti-rubéola da classe IgM ao nascer ou anticorpos anti-rubéola da classe IgG persistentes em nível mais alto e por um período de tempo maior do que o esperado, quando somente devido à transferência passiva de anticorpos maternos. Recém-nascidos infectados (aproximadamente 20%) podem não apresentar

- títulos detectáveis de IgM anti-rubéola ao nascer e devem ser retestados com um mês de vida;
- b) isolamento do vírus da rubéola em amostras clínicas de secreção nasofaríngea (SNF), sangue, urina ou líquido, sendo os *swabs* de orofaringe os que apresentam melhores resultados. As amostras devem ser coletadas para isolamento viral o mais precocemente possível, na investigação inicial do caso;
 - c) detecção do vírus por RT-PCR, após crescimento em cultura de tecido ou diretamente em espécimes clínicos; e
 - d) tipagem molecular a partir de secreções de orofaringe, líquido e material obtido em cirurgia de catarata.

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA RUBÉOLA

A existência de outras doenças exantemáticas confunde o diagnóstico clínico, dessa forma, deve ser feito o diagnóstico diferencial para que a rubéola com outras patologias clinicamente semelhantes.

Através de exames clínicos, físicos, laboratoriais e estudos radiológicos, pode-se chegar ao diagnóstico para a rubéola pós-natal, fazendo diagnóstico diferencial com: Sarampo, Mononucleose infecciosa com exantema, Citomegalovírus, Escarlatina benigna, Rubéola *infantum*, Toxoplasmose, Doença do soro, Reações exantemáticas por antibióticos e outros medicamentos, exantemas por vírus Echo ou Coxsackie, exantema súbito, Sífilis e Dengue (Diniz & Ramos, 2002).

Várias patologias congênitas ou adquiridas, que ocorrem após o nascimento, têm manifestações clínicas semelhantes entre si. O diagnóstico

diferencial da SRC inclui: infecções congênitas por Citomegalovírus, Varicela-zoster, *Coxsackievirus*, *Echovirus*, Herpes simples, HIV, Hepatite B, Parvovírus B19, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, Malária, *Trypanosoma cruzi*. Eritroblastose fetal e processos septicêmicos (Bligard & Millikan, 1986; Shirley *et al.*, 1987).

1.7 VACINA CONTRA A RUBÉOLA

1.7.1 Desenvolvimento de vacinas contra rubéola

A imunização passiva com a imunoglobulina sérica era preconizada para a profilaxia dos contatos, em especial para as gestantes que tivessem sido expostas ao vírus, na tentativa de prevenir-se a infecção fetal, essa foi a estratégia utilizada antes do desenvolvimento de vacinas eficazes contra a rubéola. Para que a viremia e a sintomatologia pudessem ser evitadas eram necessárias grandes doses de produtos contendo alto teor da imunoglobulina (Brody *et al.*, 1965; Martin *et al.*, 1972).

A partir do soro de doadores com altos títulos de anticorpos contra a rubéola, foi sintetizada uma globulina hiperimune, tentando superar as falhas da imunoglobulina que se dispunha comercialmente. No entanto, estudo desenvolvido por Plotkin & Reef, em 2004 com este produto, não demonstrou vantagem em relação à imunoglobulina padrão.

A pandemia de Rubéola iniciada pela Europa entre os anos de 1962 e 1965 mostrou os prejuízos causados pela doença, crescendo a preocupação em relação ao desenvolvimento de vacinas. Por meio do isolamento do VR em cultura de células, em 1962, foram iniciadas pesquisas com o objetivo de

fabricar vacinas para a prevenção da SRC, segundo estudos realizados por Meyer *et al.* 1969 e por Prinzie *et al.*, em 1969.

Entre 1969 e 1970, várias cepas vacinais foram desenvolvidas e três produtos vacinais, utilizando vírus atenuados, foram licenciados:

(1) HPV-77, cultivada em tecido de embrião de pato (Hilleman *et al.*, 1969) ou de rim de cão (Meyer *et al.*, 1969), atenuada após 77 replicações;

(2) Cendehill, cultivada em células de rim de coelho (Prinzie *et al.*, 1969);

(3) RA 27/3 obtida por Stantey A. Plotkin, em 1965, isolada a partir de fetos abortados e infectados com o vírus da rubéola na epidemia de 1964 a 1965, nos Estados Unidos e cultivada em fibroblastos diplóides humanos, para reduzir sua patogenicidade, foram feitas cerca de 30 replicações em células diplóides humanas – tecido fetal abortado (WI-38 ou MRC-5) (Plotkin *et al.*, 1969; 1985; 1994, 1999; PAHO, 1998).

As vacinas HPV-77 e Cendehill tiveram suas licenças retiradas nos Estados Unidos, sendo substituídas pela cepa RA 27/3 por apresentar em relação às outras, alta imunogenicidade, levando a soroconversão próxima da totalidade dos indivíduos vacinados, indução de resistência para reinfecção, ser menos reatogênica e apresentar baixa taxa de eventos adversos (CDC, 1998; Plotkin, 1994; 1999). Licenciada inicialmente na Europa e só em 1979 nos Estados Unidos, a cepa RA 27/3 vem sendo utilizada em quase todos os países do mundo, à exceção da China e Japão (Plotkin & Buser, 1985; Silva, 2000; Plotkin & Reef, 2004; Banatvala & Brown, 2004).

1.7.2 Imunogenicidade e eficácia da vacina

A imunização ativa é a forma mais eficaz de prevenção da rubéola. Em 1969, a partir do licenciamento de vacinas nos Estados Unidos, a incidência da rubéola caiu em mais de 99%, de 57.686 casos, em 1969 para 271 casos em 1999, principalmente em menores de 15 anos. A partir da metade dos anos 90, passou-se a registrar maior número de casos em indivíduos acima de 15 anos, representando 86% dos casos de rubéola em 1999. Em sua maioria (73%) tratava-se de casos importados da população de origem hispânica (CDC, 2001b; Brasil, 2003a; PAHO, 2003).

A vacina com a cepa RA 27/3, segundo Tischer & Gerike (2000), possui alta imunogenicidade, induzindo anticorpos das classes IgM e IgG além da resposta imune celular e baixa reatogenicidade. Induz altas taxas de soroconversão, de aproximadamente 97% a 98%, tanto em sua apresentação monovalente como combinada.

Estudos clínicos de eficácia da vacina realizados por O`Shea *et al.*, (1984) e Robertson *et al.* (1997), indicaram que mais de 90% dos vacinados estão protegidos da infecção pelo VR, por pelo menos 15 anos.

A vacina produz anticorpo da classe IgM que aparece em torno do 17º dia após a vacinação, atingindo pico em 30 dias e persistindo por mais um mês (Plotkin *et al.*, 1973).

Estudos relataram que após a vacinação surge viremia entre 7 e 11 dias, e a excreção do vírus pelo orofaringe ocorre entre 7 e 21 dias após a sua administração (Balfour *et al.*, 1981). Esse evento é de baixa magnitude e sem capacidade de transmissão para contatos suscetíveis à doença (Plotkin, 1999;

Gershon, 2000). O vírus vacinal pode ser transmitido pelas mães aos seus filhos por meio da amamentação, com infecção subclínica do lactente (Buimovici-Klein *et al.*, 1977; CDC, 1998).

O vírus vacinal atenuado induz a produção de IgM e IgG similares aos da infecção natural, embora os títulos produzidos pela vacina possam ser menores (Chernesky & Mahony, 1999; Gershon, 2000).

A reinfecção pode ocorrer tanto nos que contraíram a rubéola por infecção natural, como por indivíduos vacinados, porém, é mais frequente entre os vacinados. Essa infecção é rara e geralmente assintomática sendo detectada apenas por sorologia e desempenha papel importante na epidemiologia da rubéola e SRC (Plotkin, 2001).

Vários estudos demonstraram que a combinação da vacina contra rubéola, com a do sarampo, apresenta excelentes resultados, com títulos de anticorpos semelhantes aos obtidos com a vacina contra rubéola monovalente. A partir desta evidência, segundo Plotkin & Reef (2004), em diversos países, além de sua apresentação original a vacina contra a rubéola vem sendo empregada também em apresentações combinadas à vacina atenuada contra o sarampo (dupla viral) ou sarampo e caxumba (tríplice viral).

A vacina tríplice viral contém vírus vivos atenuados de sarampo (cepas Moraten, Schwarz, AIK-C ou Cam-70), vírus vivos atenuados de caxumba (cepa Jeryl, Lynn, Urabe AM/9, Leningrado-Zagreb ou Rubini) e vírus vivos atenuados de rubéola (RA 27/3, TO-336), como descrito no manual técnico operacional, da Campanha Nacional de vacinação para eliminação da Rubéola no Brasil (Brasil, 2008a).

A soropositividade induzida pela vacinação pode diminuir com o tempo, porém a maioria dos imunizados permanece com seu efeito protetor mais prolongado, como demonstraram Plotkin & Reef, em 2004.

A vacina acompanha um diluente específico, apresenta-se sob a forma liofilizada, não podendo ser exposta à luz solar. Deverá ser mantida preferencialmente a -20°C (nível central e regional), como descrito por Bellesi *et al.*, em 1997.

O diluente da vacina (água estéril para injeção) pode ser conservado fora do refrigerador, porém, deverá ser resfriado pelo menos seis horas antes da diluição, a fim de que esteja na mesma temperatura do líofilo no momento da diluição, adquirindo uma cor que pode variar do amarelo ao vermelho-púrpura límpido, devendo ser mantida em refrigerador na temperatura entre $+2^{\circ}\text{C}$ e $+8^{\circ}\text{C}$, e aplicada no prazo máximo de oito horas, após este período deverá ser desprezada. (Bellesi *et al.*, 1997).

A dose recomendada é de 0,5 mL por via subcutânea ou intramuscular, sendo padronizada pelo Ministério da Saúde a via subcutânea (Weckx & Carvalho, 1999). Além da via parenteral a vacina RA27/3 é eficaz também por via nasal, entretanto esta via não é utilizada no Brasil.

A revacinação tem sido preconizada por pesquisadores como Balfour *et al.* (1981) e Tischer & Gerike (2000), contudo a necessidade desta segunda dose não está bem demonstrada, pois embora os títulos diminuam com o tempo, altas taxas de soropositividade são mantidas. Segundo Plotkin (2001), os raros casos de rubéola que ainda ocorrem nos EUA, são em pessoas não vacinadas, a maioria de origem hispânica, e não naquelas submetidas à imunização ativa em que possa ter ocorrido falha do efeito protetor.

Entretanto, como a vacina contra a rubéola é geralmente usada em combinação com a do sarampo, havendo indicação rotineira para a segunda dose da vacina contra este vírus, o êxito do esquema de duas doses e a necessidade de manter a proteção contra a rubéola durante os anos de vida reprodutiva, consagrou a recomendação do esquema de duas doses (Becker & Roudersfer, 1996; Plotkin & Reef, 2004)

Em 2002, no Reino Unido, o *Public Health Laboratory Service (PHLS)* recomendou que gestantes com baixas concentrações de IgG para rubéola (<10 UI/ml) na primeira amostra de soro, tivessem uma segunda amostra examinada 14 a 21 dias após a primeira coleta (O'Shea *et al.*, 1994; Morgan-Capner *et al.*, 2002).

O objetivo da segunda dose da vacina é principalmente imunizar as crianças que apresentarem falhas vacinais primárias, em torno de 5%, após a primeira dose (Brasil, 2003a). Estudos de Robinson *et al.* (1982) e de Best, (1991) evidenciaram que a falha vacinal primária ocorre em 2% a 5% dos casos. Nos indivíduos que receberam a vacina com a cepa RA27/3, segundo Buser & Nicolas (1971) e Plotkin *et al.* (1973) uma segunda dose da vacina resultou em soroconversão na maioria dos casos.

Após duas doses de vacina contra rubéola, em trabalho de Orenstein *et al.*, em 1986, foram encontrados anticorpos em 99,2% dos escolares, quando comparados aos anticorpos detectados naqueles que receberam apenas uma dose de vacina (94,6%).

1.7.3 Eventos adversos

Os eventos adversos associados à vacina contra a rubéola são geralmente benignos e autolimitados. Rubor, dor e edema no local da aplicação

raramente ocorrem; aproximadamente 5% a 15% dos indivíduos vacinados podem apresentar febre, em geral abaixo de 38°C; adenopatia e exantema discreto entre o 5º e 12º dia após a vacinação; são registradas também mialgias, cefaléia e dor de garganta (Brasil, 2003a). Reações articulares como artrite e artralguas são raras entre homens e crianças com ocorrência de zero a 3%.

Estudos envolvendo adultos e adolescentes do sexo feminino realizados por Howson & Fineberg (1992), Tingle *et al.* (1997) e Hinman *et al.* (1998) mostraram 15% a 25% de artralguas e 10% a 15% de artrites. Esses sintomas podem iniciar entre a primeira e a terceira semana após a vacinação e durar a partir de um dia a três semanas (Ray *et al.*, 1997; CDC, 1998; 2005).

Registros de trombocitopenia poderão ocorrer entre 7 a 59 dias, com média de 17 dias, e com frequência de 1 caso/30.000 ou 1 caso/40.000 vacinados. É geralmente de evolução benigna, embora o risco possa ser aumentado para pessoas que apresentaram previamente púrpura trombocitopênica. A encefalopatia, pode surgir entre 15 a 30 dias após a vacinação, na proporção de 1 caso/1.000.000 a 1 caso/2.500.000 dos primo vacinados, relacionada ao componente do sarampo ou da caxumba, sendo que o risco não é maior que o observado na população não vacinada (Balfour *et al.*, 1981; Nieminen *et al.*, 1993; Vlacha *et al.*, 1996; CDC, 1998; Plotkin, 1999; Brasil, 2001; 2007a).

Existem relatos de púrpura trombocitopênica, que se manifesta de forma transitória, podendo surgir até dois meses após recebimento da vacina (CDC, 1998; 2001a; Brasil, 2007a).

1.7.4 Contra - indicações

A contra-indicação mais importante para a vacinação contra a Rubéola, é a gravidez, pelo risco do vírus vacinal infectar o feto – embora a taxa de isolamento viral encontrada em estudo com a vacina RA27/3 realizado em 1997, por Robertson *et al.*, tenha sido baixa (3%). O isolamento do vírus vacinal em alguns fetos abortados, de mulheres grávidas vacinadas, não implica que haja multiplicação viral suficiente para produzir defeitos congênitos (Minussi *et al.*, 2007).

Atualmente, a gravidez persiste sendo contra-indicada para a vacinação contra a rubéola e as mulheres são aconselhadas a evitar a concepção até 28 dias após a data da imunização (CDC, 2001b; 2002). Entretanto, quando ocorrer administração inadvertida da vacina em gestantes, não há indicação para interrupção da gravidez (CDC, 2001b; 2002; 2006; Robertson *et al.*, 1997; Banatvala & Brown, 2004).

Países como a Inglaterra, Gales, Alemanha, Suécia e Estados Unidos da América (EUA) mantiveram registros das gestantes vacinadas inadvertidamente, dentro de um período de três meses da concepção e acompanharam os produtos dessas gestações (Best, 1991). Nos EUA, o registro de notificações de grávidas vacinadas inadvertidamente (GVI) foi encerrado em 1988 (CDC, 1989), mantendo-se em outros países (Robertson *et al.*, 1997). Não há relato de qualquer das 515 crianças nascidas de mulheres sabidamente soronegativas apresentarem malformações congênitas, sendo o risco de SRC igual a zero, a estimativa do risco máximo teórico de SRC associado à vacina é

<1% (baseado na distribuição binomial de casos com 95% IC), inferior ao risco de malformações entre todas as gestações (2% a 3%).

A vacina contra a rubéola não deve ser administrada a indivíduos com imunodeficiência congênita ou adquirida. Na possibilidade de exposição ao vírus selvagem avaliar o risco-benefício individual. Infecções assintomáticas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não constitui contra-indicação (CDC, 1998; 2001b).

Aqueles que estão recebendo tratamento com corticosteróides em dose maior ou igual a 20 mg/dia e a 2 mg/kg/dia, por mais de duas semanas, respectivamente não devem receber a vacina, conforme orientação do CDC (1998; 2001b). Do mesmo modo, as pessoas com antecedentes de reações alérgicas à vacina ou a qualquer um dos seus componentes (incluindo ovo, neomicina e gelatina), devido ao risco de anafilaxia a um dos componentes do imunizante (Balfour *et al.*, 1981; CDC, 1998).

Nos indivíduos que receberam imunoglobulinas, sangue total e plasma, a vacina contra rubéola deverá ser postergada, por pelo menos um mês (de preferência três meses) após a administração desses produtos, porque os mesmos podem inibir a resposta desejada de anticorpos. Indivíduos vacinados devem evitar o uso de imunoglobulinas por pelo menos duas semanas, tendo em vista que o vírus vacinal replica e estimula a imunidade no período de uma a duas semanas após a vacinação (Siber *et al.*, 1993; CDC, 1998, 2005; Brasil, 2001; 2005).

Conforme orientações contidas no Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação – PNI/MS (Brasil, 2005), na presença de neoplasias malignas, em pessoas utilizando quimioterapia/radioterapia imunossupressora, a

vacinação só deverá ser realizada três meses após a suspensão do tratamento; nos transplantados de medula óssea recomenda-se vacinar com intervalo de dois anos após o transplante e os doadores de sangue, somente devem realizar a doação 30 dias após receber a vacina.

1.8 ASPECTOS LEGAIS E RELIGIOSOS DA RUBÉOLA NA GRAVIDEZ

Quando o diagnóstico é positivo para a infecção primária, mesmo que a gestante não tenha nenhuma manifestação clínica, podem surgir alguns problemas relacionados à conduta e o transcurso da gravidez envolvendo os aspectos: éticos, religiosos, legais, financeiros e psicológicos que envolvem os pais, médico e a família do casal (Diniz & Ramos, 2002).

A mãe ao saber que o seu bebê foi infectado por uma doença aparentemente benigna para ela, mas que para a criança pode ser catastrófica, se sente culpada e com isso, uma série de ocorrências pode levar essa gravidez a uma situação dramática. Como os efeitos da síndrome são imprevisíveis, só após o nascimento podem ser avaliadas suas complicações. Em alguns casos por meio da ultrassonografia, pode-se identificar algumas anomalias no feto, mas sabe-se de antemão, que se a infecção materna foi no primeiro trimestre de gravidez, os problemas e defeitos na criança são mais graves e delicados.

Em alguns países a infecção primária materna da rubéola adquirida é um motivo legal e médico de interrupção da gravidez, devido as malformações fetais, defeitos físicos e problemas neurológicos graves.

No Brasil, a interrupção da gravidez por rubéola adquirida na gestação não é permitida. O Código Penal Brasileiro só permite a interrupção da gravidez, quando praticada por médico, nas seguintes circunstâncias: se não houver outro meio de salvar a vida da gestante, ou se a gravidez resultar de estupro ou se a mãe for considerada incapaz (Diniz & Ramos, 2002).

1.9 EPIDEMIOLOGIA DA RUBÉOLA

1.9.1 Situação epidemiológica da Rubéola e SRC no mundo

Uma pandemia da rubéola teve início na Europa entre 1962 e 1963 e nos Estados Unidos da América, entre 1964 e 1965. Nos EUA ocorreram cerca de 12,5 milhões de casos com 11.000 óbitos fetais; cerca de 20.000 recém-nascidos nasceram com malformações compatíveis com a SRC; 11.000 com surdez; 3.500 com cegueira; 1.800 com retardo mental e 2.100 vieram a falecer no período neonatal. Estima-se que o custo desta epidemia foi de aproximadamente dois bilhões de dólares. Foi considerada uma das maiores epidemias que se tem documentado sobre essa doença, conforme estudos de Orenstein *et al.*, em 1984; Hinman *et al.*, 2003 e WHO, em 1999.

Como consequência dessa epidemia, a Rubéola e a SRC tornaram-se doenças de notificação compulsória (DNC) nos EUA em 1966, permitindo estabelecer o registro de casos e o monitoramento dinâmico da rubéola e SRC em razão das estratégias adotadas, tendo registrado o maior número de casos de rubéola em 1969 com 57.686 casos (CDC, 2000)

A incidência da Rubéola até o ano de 1968 era de 24,4 casos/100.000 habitantes, sendo a faixa mais atingida as crianças de 5 a 9 anos, com 101,3 casos/100.000 habitantes, conforme Preblud *et al.* (1980). Entre os anos de 1969

e 1988, houve uma redução de 99% na incidência da rubéola, decorrente de estratégias de controle adotadas, demonstrado por Lindegren *et al.*, em 1991.

Também houve redução na incidência da SRC, pois durante a epidemia em 1964, a incidência era de 16 casos/100.000 nascidos vivos, decrescendo para 2,7 casos/100.000 nascidos vivos em 1969, conforme estudos de Lindegren *et al.* (1991), e de Preblud *et al.* (1980) e da WHO (1999).

O Ministério da Saúde do Reino Unido realizou estudo prospectivo para avaliar os resultados da gestação de mulheres, que haviam contraído rubéola entre 1950 e 1952. Foram incluídas 227 crianças nascidas dessas gestações, aos dois anos, seis anos e entre oito e 11 anos de idade; 33 crianças apresentavam anomalias graves, com 60,6% delas portando mais de uma complicação; as anomalias leves foram verificadas em 37 crianças e entre elas 24,3% tinham mais de uma anormalidade (Sheridan, 1964).

A vacinação indiscriminada em meninas entre 11 e 14 anos e mulheres não imunes com uma dose monovalente para rubéola foi introduzida no Reino Unido em 1970. Esta estratégia foi obedecida até 1988, não conseguindo atingir uma cobertura vacinal adequada (Vyse *et al.*, 2002). A partir de 1988, como estratégia, a vacina passou a fazer parte da rotina de vacinação, em crianças a partir de dois anos de idade. Com a finalidade de eliminar a circulação do vírus da rubéola e manter altas coberturas vacinais, foi implantada a vigilância epidemiológica ativa e realizada campanhas vacinais em grupos de suscetíveis, incluindo os homens. A partir de 1996, não foram registradas epidemias de rubéola e os casos de SRC notificados, na sua maioria, eram importados (Tookey & Peckham, 1999; Vyse *et al.*, 2002; Sheridan *et al.*, 2002).

1.9.2 Estratégias de controle da Rubéola e da SRC no mundo

O controle da rubéola foi possível, graças ao licenciamento da vacina em 1969. A vacina utilizada foi a monovalente para rubéola, substituída posteriormente pela MMR (Measles – Mumps – Rubella), chamada também de tríplice viral (Hinmam *et al.*, 1998; CDC, 2005).

Usadas inicialmente somente nos países industrializados (EUA e Reino Unido), foram empregadas estratégias diferentes. Nos EUA, a estratégia visava interromper a circulação do vírus entre crianças de 1 a 12 anos, por meio da vacinação em massa, seguida da vacinação universal de crianças que completassem um ano de idade, reduzindo a possibilidade de exposição das gestantes. Houve redução da incidência, mas casos esporádicos de SRC persistiram através da transmissão entre adultos jovens (Oreinstein *et al.*, 1984; Hinmam, *et al.*, 1998; Plotkin, 2001), sendo registrados pequenos surtos em maiores de 15 anos, em colégios, universidades e em alojamentos militares, evidenciando maior suscetibilidade nesses grupos. Foi intensificada a vacinação em jovens e em profissionais de saúde, com redução do número de casos em 99%, para todas as faixas etárias (CDC, 1989).

Atualmente os casos de Rubéola e SRC vêm diminuindo significativamente, nos EUA, há uma ênfase maior na imunização de mulheres em idade fértil. Segundo o CDC (2005), a Rubéola não é mais uma doença endêmica nos Estados Unidos.

No Reino Unido, a preocupação era fornecer proteção às mulheres em idade fértil, objetivando o controle da rubéola congênita, criando uma coorte de mulheres imunes. Com essa estratégia, houve pouca mudança na incidência da

rubéola e ocorreram grandes epidemias, com aumento significativo do número de casos de SRC, porém menor do que na época que antecedeu a vacina (Hinmam *et al.*, 1998; Plotkin, 2001; Hinmam *et al.*, 2003).

O Reino Unido acrescentou a vacina tríplice viral (VTV) ao seu esquema de vacinação infantil de rotina, em 1988 e promoveu uma campanha bastante abrangente em 1994, envolvendo a vacina contra sarampo-rubéola (vacina dupla viral- VDV), conforme relatado por Plotkin & Reef, em 2004.

Na Finlândia, antes da inclusão da vacina monovalente em 1975, em meninas entre 11 e 13 anos e em puérperas, a incidência de Rubéola era de 33 a 249 casos/100.000 habitantes e a faixa etária mais atingida eram crianças entre 2 a 12 anos de idade. Em 1983, passou a ser administrada a VTV, em duas doses, a primeira dos 14 aos 18 meses de idade e a segunda dose aos 6 anos. Desde então, várias campanhas de vacinação foram realizadas, sendo que de 1986 a 1999, as campanhas foram direcionadas a grupos suscetíveis, sobretudo adultos do sexo masculino. Em 1992, ocorreu a interrupção da circulação do VR, em razão da manutenção de altas coberturas vacinais, sendo o primeiro país no mundo, a receber no ano de 2000 a certificação da eliminação do Sarampo e Rubéola, não havendo casos autóctones de SRC desde 1986 (Pebody *et al.*, 2000; Devidkin *et al.*, 2004).

Nas Américas, ocorreu uma rápida evolução nas estratégias de vacinação contra a rubéola no final dos anos 80 e início dos anos 90. A liderança nesse sentido coube aos países caribenhos de língua inglesa, como parte integrante de suas atividades de eliminação do Sarampo, onde muitos países incluíram a vacina contra a rubéola. Essa estratégia continha dois componentes primordiais: vacinação em massa de indivíduos de ambos os sexos, entre 1 e 40

anos de idade, com as VDV ou VTV e sua inclusão no esquema de vacinação infantil de rotina, resultando na eliminação do Sarampo e da Rubéola como doenças indígenas nos países caribenhos de língua inglesa (Hinman, 2003; Morice, 2008).

Apesar do progresso obtido no Caribe, em 1998, era prematuro estabelecer uma meta de eliminação da Rubéola para esse hemisfério, mas ao mesmo tempo, haveria um desenvolvimento lógico, pois o progresso com a eliminação do Sarampo continuava. Foi recomendado categoricamente o início da vigilância da SRC e da Rubéola nas Américas e, a incorporação da vacina contra a rubéola (VDV) aos programas de vacinação infantil, de rotina, dos 12 aos 15 meses e no seguimento de campanhas contra o Sarampo, entre crianças de 1 a 4 anos de idade, a cada 4 anos, durante vários anos. Isso preveniria a epidemia de Rubéola entre as crianças, embora não gerasse um efeito imediato na transmissão da Rubéola entre adultos ou na ocorrência de SRC (OPAS, 2001)

Também foi recomendado, que todos os países das Américas adotassem um dos três passos adicionais seguintes: (1) vacinação em massa de indivíduos do sexo feminino, com idade entre 5 e 39 anos; (2) vacinação em massa de indivíduos do sexo masculino e feminino com idade entre 5 e 39 anos e (3) vacinação de mulheres em idade reprodutiva. Quando se estabeleceu uma meta de eliminação para o hemisfério, os países deveriam cobrir quaisquer dos passos que não tivessem sido realizados anteriormente (Hinman *et al.*, 1998). Assim a vigilância da Rubéola foi integrada a vigilância do Sarampo.

Em 2000 em um encontro promovido pela OMS recomendaram-se duas abordagens para a prevenção da SRC: (1) prevenção da SRC apenas, por meio da vacinação de meninas e/ou mulheres, em idade reprodutiva e (2)

eliminação da Rubéola e da SRC, através da vacinação universal de lactentes com ou sem campanhas em massa, vigilância e garantia de imunidade a mulheres em idade reprodutiva. O encontro também recomendou que os países que incluíram a Rubéola em seu esquema de imunização infantil, deveriam assegurar que as mulheres em idade reprodutiva estivessem imunes, buscando a eliminação da Rubéola (WHO, 2000).

Com exceção das Américas, e de alguns países europeus, todos os outros continentes têm circulação do VR em forma endêmica. Estudo de Castillo-Solórzano (2003) mostrou que em 1997, 65 países faziam uso da vacina, introduzida paulatinamente, representando uma coorte de 12% de nascidos vivos e que em 2007, a vacina já havia sido introduzida em 134 países, correspondendo a uma coorte de 27% dos nascidos vivos.

Em alguns locais do mundo como no continente africano, países do Oriente médio e parte da Ásia, como citado por Kashiwagi, em 2006, a vacina sequer foi introduzida, e em conseqüência disso, a possibilidade de circulação endêmica do vírus em todo o mundo, é real.

A OPAS em 2003b recomendou que “os países dispostos a acelerar o controle da rubéola e/ou a prevenção da SRC deveriam implementar rapidamente uma vacina contra a rubéola para a população adulta, além da vacinação infantil de rotina”. Para acelerar a prevenção da SRC, sugeriu que os países realizassem uma campanha única de vacinação em massa, com vacinas contra a rubéola, que incluíssem todos os indivíduos do sexo feminino, com idades entre 5 e 39 anos. Com essa estratégia, o número de casos de SRC diminuiria significativamente, mas como os homens continuariam suscetíveis, a circulação do vírus persistiria.

Entretanto, em países que buscaram estratégia rápida para o controle da Rubéola (Costa Rica e Honduras), foi recomendada uma campanha única de vacinação em massa, com a VTV, para indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 5 e 39 anos, que interrompeu a transmissão do vírus (Castillo-Solórzano *et al.*, 2003).

Dado o progresso contínuo na eliminação do Sarampo no hemisfério ocidental e o grande interesse na utilização da vacina contra a rubéola, em setembro de 2003, os países das Américas estabeleceram durante a 44^a Reunião do Conselho Diretor da OPAS, por meio da Resolução CD44 R1, a meta de “Eliminação da Rubéola e da SRC nas Américas para o ano 2010” (Lanzieri, 2007; OPAS, 2003).

1.9.3 Situação epidemiológica e estratégias de controle da Rubéola e SRC no Brasil

Com a Implantação do Plano de Eliminação do Sarampo em 1992, em âmbito nacional, foi possível conhecer a magnitude do problema da Rubéola na saúde pública. No período de 1993 a 1996, 50% dos casos descartados para Sarampo, foram diagnosticados como Rubéola, com 70% a 80% dos casos confirmados por laboratório. Mediante este quadro foi introduzida no calendário vacinal de rotina, aos 15 meses de idade, a VTV no Brasil, pelo Estado de São Paulo, em substituição a vacina monovalente contra o sarampo (São Paulo, 1992; 2000; Bello, 2003).

Em 1996 a Rubéola passou a ser de notificação compulsória por meio da Portaria nº 1.100, de 24/05/1996 (Brasil, 1996) e Portaria nº 4.052 de 23/12/1998 (Brasil, 2002).

Durante a epidemia de Sarampo no Estado de S. Paulo em 1997, foram notificados mais de 30.000 casos de Rubéola, com uma incidência de 20,6/100.000 habitantes (Brasil, 2003b).

Entre os países da América Latina, o Brasil registrou o maior número de casos da doença. Em 1999 a incidência da Rubéola no país, foi de 8,85 casos/100.000 habitantes, com ocorrências significativas nas regiões norte e nordeste, destacando-se os estados do Amazonas, Pará e Pernambuco. No sudeste do país, ocorreu um surto em 1999 no Rio de Janeiro, com 73,4% dos casos da região e em 2000 estendeu-se para S.Paulo, sendo responsável por 64,6% dos casos no estado (Bello, 2003).

Ainda em 2000, foram confirmados 15.267 casos em todo o Brasil, com incidência de 9,2 casos/100.000 habitantes, onde 65,8% deles ocorreram nos estados do Acre e Rio Grande do Norte (Bello, 2003).

Foi implantada entre 1999 e 2000, o Grupo Tarefa (GT) financiado pela OPAS para promover ações de vigilância da Rubéola/SRC, erradicação do Sarampo e a campanha de seguimento da vacina tríplice viral, em crianças de 1 a 11 anos de idade, nos demais estados, incluindo o estado do Pará (Brasil, 2001).

No período compreendido entre 1999 e 2001 a circulação do VR ocorreu em todo o país, com incidência de nove casos/100.000 habitantes, com surtos da doença em vários estados. Nesse período foi observado um aumento progressivo no número de casos suspeitos de SRC (de 200 para 600 casos), refletindo tanto o aumento da circulação do vírus, como o incremento de estratégias de vigilância para a detecção de casos (Brasil, 2007c).

A taxa de incidência da Rubéola na população feminina em 2001, era de 5 casos/100.000 mulheres, na faixa etária de 15 a 19 anos e de 6,3

casos/100.000 mulheres, na faixa dos 20 aos 29 anos, levando as autoridades a pensarem em estratégias de controle e prevenção da Rubéola e da SRC (Brasil, 2003b).

Na campanha de seguimento realizada em 2004 a VTV administrada em crianças entre 1 e 4 anos, de forma indiscriminada, ou seja, independente do estado vacinal ou de história anterior da doença, com inclusão da 2ª dose da vacina tríplice viral no calendário de rotina, dos 4 aos 6 anos de idade (Brasil, 2004b).

No Brasil a vigilância epidemiológica dessa doença tem se mostrado oportuna, sensível e específica. Após a introdução das campanhas de vacinação, houve um decréscimo significativo na incidência da Rubéola, com 326 casos notificados em 2005, mostrando uma queda de 90%, quando comparado ao registrado em 1997, que foi de 32.825 casos (Brasil, 2006).

A partir da semana epidemiológica nº 33/2006, houve um aumento significativo do número de casos confirmados de Rubéola. Os surtos iniciaram nos estados de Rio de Janeiro e Minas Gerais. A disseminação do vírus ocorreu durante o ano de 2007, afetou 20 dos 27 estados brasileiros, totalizando 8.156 casos confirmados, distribuídos principalmente nas regiões Sudeste, Sul, Nordeste e Centro-Oeste (Brasil, 2008b).

Em 2008, até a semana epidemiológica nº 27, foram confirmados 842 casos de Rubéola no país, a maioria registrada em São Paulo, com 378 casos (45%), Rio Grande do Sul com 127 (15%) casos, Distrito Federal e o Rio de Janeiro com 61 (7,3%) casos em cada estado e o Ceará com 55 (6,5%) casos. Os outros 160 (19%) casos confirmados estão distribuídos entre os

outros estados da federação, à exceção dos estados de Rondônia, Acre, Amazonas e Roraima, onde não foi notificado nenhum caso (Brasil, 2008a).

O estado do Pará notificou 284 casos de Rubéola em 2008, ocorrendo surtos nos municípios de Prainha, Ananindeua, Parauapebas e Paragominas. Investigações epidemiológicas foram realizadas com a participação de técnicos das secretarias municipais e estadual de saúde, da Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratórias e Imunopreveníveis (COVER), Instituto Evandro Chagas e do Epi-SUS/SVS (Brasil, 2008a; 2008c).

A Figura 3 mostra resumo da distribuição dos casos confirmados de Rubéola, no Brasil, região Norte e estado do Pará, no período compreendido entre 1997 e 2005.

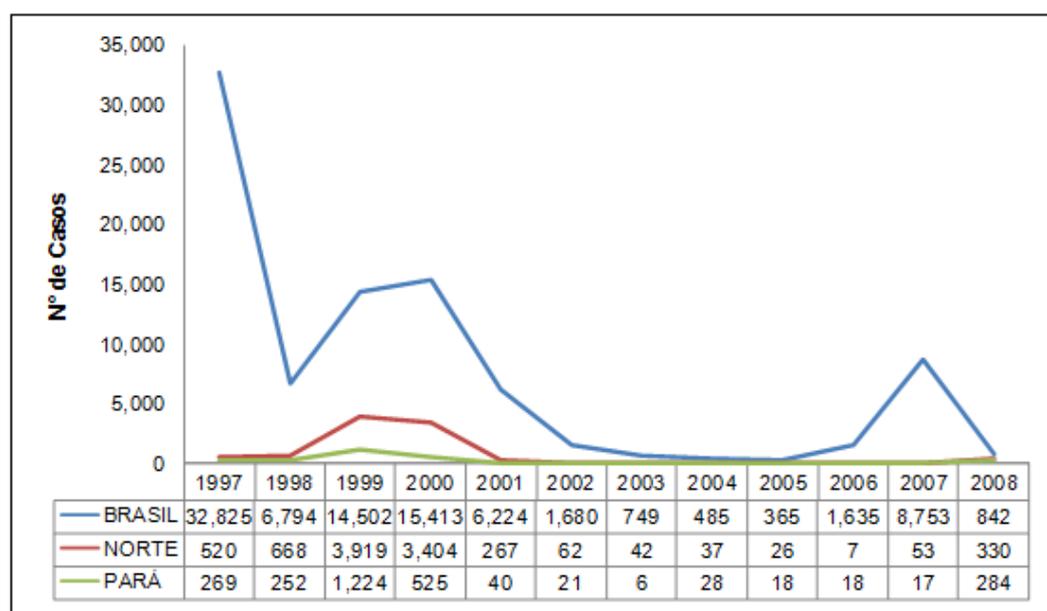


Figura 3 – Distribuição dos casos confirmados de Rubéola, no Brasil, região Norte e estado do Pará, entre 1997 e 2005. Fonte: MS/SVS: Base de dados do Sistema Nacional da Vigilância Epidemiológica

Com relação à SRC, o maior número de casos confirmados, ocorreu em 2001, com 72 casos. Entre 2001 e 2002 foi realizada uma campanha nacional de vacinação contra rubéola para mulheres entre 15 e 29 anos de idade. Nessa ocasião foram vacinadas cerca de 29 milhões de mulheres em todo o país, atingindo-se uma cobertura vacinal de 93,5%. A estratégia de vacinação para mulheres em idade fértil (MIF) reduziu o número de casos de SRC, entre os anos de 2002 e 2006, porém, em 2007, 12 casos foram confirmados por critério laboratorial (Brasil, 2008a).

Em situações de surto de Rubéola existe um risco aumentado de ocorrência da SRC, em RN de mulheres expostas ao vírus, durante o período gestacional. Evidências recentes de surtos ocorridos no Brasil demonstraram um risco de até 4,3 casos de SRC por 1.000 nascidos vivos (Brasil, 2007b).

Como consequência da Rubéola apresentar um percentual de casos sub-clínicos, poucos pacientes procuram atendimento médico, essa situação ocasiona subnotificação levando ao sub-diagnóstico e a dificuldade de se estabelecer relação de causalidade entre a SRC e crianças mais velhas com cegueira e surdez (Hinman, 2003).

A situação epidemiológica do país demonstrou por meio de estudos de coorte da população não vacinada contra a rubéola, a necessidade de estabelecer a realização de uma campanha nacional contemplando tanto as mulheres quanto os homens, com a finalidade de esgotar a totalidade de população suscetível, interrompendo a circulação do vírus no país (Brasil, 2008b)

Em agosto de 2008, foi realizada em todo Brasil, uma campanha nacional de vacinação contra rubéola, cuja meta era vacinar cerca de 70 milhões de pessoas, de todos os estados do país, contemplando homens e

mulheres, na faixa etária dos 20 aos 39 anos de idade, com a VDV, tendo como objetivo, incrementar as coberturas vacinais entre os adolescentes, foram adotadas ações diferenciadas para a população indígena e para os estados do Maranhão, Minas Gerais, Mato Grosso, Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte, que também vacinaram adolescentes entre 12 a 19 anos, utilizando a VTV (Brasil 2008b).

Segundo informações do Ministério da Saúde, a Campanha Nacional de Vacinação para Eliminação da Rubéola no ano de 2008 alcançou 95,79% de cobertura na faixa etária de 12 aos 39 anos. No geral, as mulheres foram as que mais participaram da campanha, apontando um percentual significativo de 98,42% vacinadas. O mesmo estudo apontou que os homens registraram um percentual um pouco mais baixo, correspondendo a 93,12% vacinados (Brasil, 2009).

A Figura 4 resume as estratégias adotadas pela Vigilância Epidemiológica/SVS/MS, para a eliminação da Rubéola.

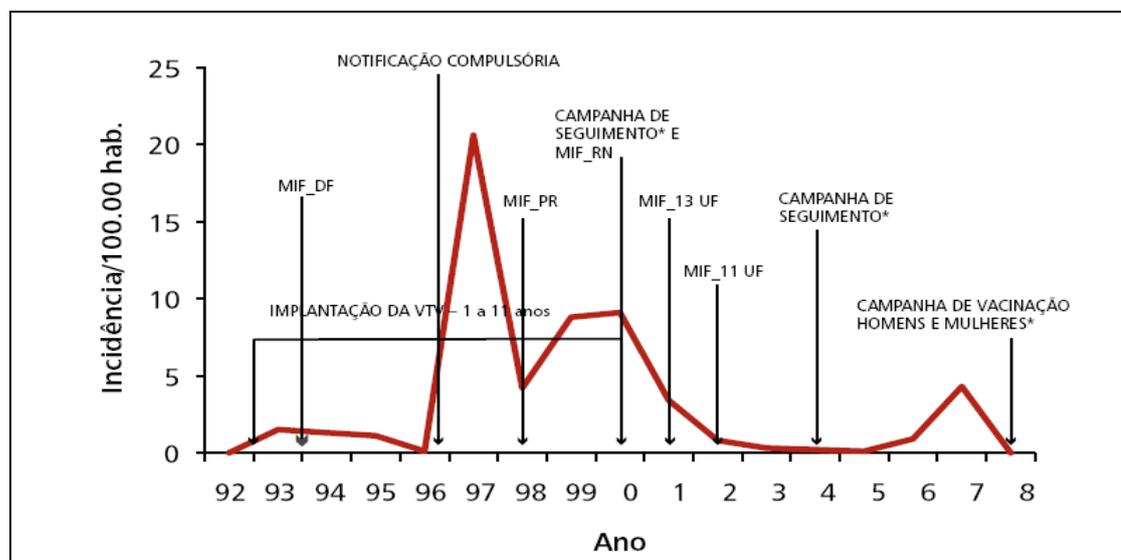


Figura 4 – Estratégia de controle e incidência anual da Rubéola, Brasil, 1992 – 2008. Fonte: SVS/MS, *Vacina DV e VTV.

1.9.4 Situação epidemiológica da Rubéola no Estado do Pará

O Estado do Pará é uma das 27 unidades federativas do Brasil, com extensão de 1.247.689,515 km², está situado no centro da região norte e tem como limites o Suriname e o Amapá ao norte, o oceano Atlântico a nordeste, o Maranhão a leste, Tocantins a sudeste, Mato Grosso ao sul, o Amazonas a oeste, Roraima e a Guiana ao noroeste (Pará, 2008). Com uma população de 7.065.573 habitantes, é o mais populoso estado da região Norte, segundo estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, (IBGE, 2009).

Distribuído em 143 municípios, os quais estão agrupados em 22 microrregiões e seis mesorregiões: baixo amazonas, Marajó, área metropolitana de Belém, nordeste, sudoeste e sudeste paraense. Sua capital, Belém, tem uma população de aproximadamente um milhão e meio de habitantes, sendo a maior população metropolitana da região Norte (Pará, 2008).

A Rubéola é doença de notificação compulsória desde 1996, porém, no estado do Pará só há registros de notificação a partir do ano de 1997, antes desse período, a partir de 1973, a Seção de Virologia, do Instituto Evandro Chagas/Fundação Serviços de Saúde Pública/MS, já registrava casos da doença, identificava surtos e realizava diagnóstico diferencial (Macedo & Ishak, 1986).

Vários estudos sobre a Rubéola foram desenvolvidos pelo IEC, tais como: “Prevalência de anticorpos para o vírus da rubéola em uma comunidade indígena isolada, ao norte do Pará”, sugerindo a vacinação dessa comunidade, uma vez que 25% das mulheres em idade fértil, não apresentavam imunidade ao vírus (Linhares *et al.*, 1983).

Macedo & Ishak em 1986, descreveram o “Comportamento epidemiológico da Rubéola em Belém do Pará - Brasil”, estudo correspondente aos anos de 1975 a 1982, mostrando a prevalência da rubéola em gestantes e o risco de SRC.

Entre 1988 a 1990, foi realizado pelo IEC/SVS/MS, inquérito sorológico em mulheres entre 10 a 21 anos, em cinco capitais brasileiras (Belém, Niterói, Recife, Goiânia, e Porto Alegre), com a finalidade de conhecer os níveis de anticorpos contra o vírus da rubéola, estudo que subsidiou ao Ministério da Saúde a definição da faixa etária para adoção de medidas de controle, como a imunização (Souza, *et al.*, 1997). Todos esses estudos serviram como termômetro para o serviço de epidemiologia, na monitoração da ocorrência de surtos de rubéola ou outras doenças que levassem o clínico a procurar o diagnóstico diferencial com a doença.

Na região Amazônica o clima quente e úmido predomina o ano inteiro, não sendo definidas as quatro estações, como acontece nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, motivo pelo qual é esperado que na Amazônia os prováveis períodos de maior frequência de casos de rubéola sejam diferentes das demais regiões. O estudo de Souza *et al.*, em 1997 registrou um discreto aumento de pacientes entre os meses de julho e outubro.

O estado do Pará apresentou em 1999 e 2000 surtos de rubéola, com maiores incidências nas faixas etárias de 5 a 9 anos (31,4 casos/100.000 habitantes) e de 1 a 4 anos (28,4 casos/100.000 habitantes). Nas faixas etárias de 10 a 14, 15 a 19 e 20 a 29 anos, as incidências foram de 27,8; 24,8 e 20,6 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Esses surtos antecederam a implantação da vacina tríplice viral (Pará, 2007).

Em 2000 foi realizada campanha para implantação da vacina contra rubéola, utilizando a VDV, a cobertura alcançada na 2ª etapa dessa campanha registrou 107%, de forma heterogênea, pois apenas 133 municípios alcançaram a meta de vacinar 93% das crianças de 1 a 11 anos de idade (Brasil, 2001).

Em 2001 o estado do Pará substituiu a VDV, implantando a VTV na rotina. No mesmo ano implantou a Vigilância da Síndrome da Rubéola Congênita, com objetivo principal de estimar a magnitude da SRC, determinar o impacto total e o diagnóstico oportuno das crianças com infecção congênita pelo VR, assegurando vacinação oportuna de contatos (Almeida, 2006)

Os surtos de Rubéola em municípios paraenses iniciaram em 1999 e se estenderam até 2000, com registro de 1.224 e 525 casos confirmados, respectivamente, promovendo o aumento na incidência da doença, nesse período. A partir da introdução da VTV, na rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2002, houve redução acentuada do número de casos, porém restaram os adultos jovens suscetíveis, que estavam fora da faixa de vacinação (Almeida, 2006).

Somente a partir de 2002, o estado do Pará promoveu a campanha de vacinação em mulheres em idade fértil (MIF), como estratégia de impacto imediato na prevenção da SRC, alcançando no ano de 2002, cobertura vacinal de 83%, segundo o Núcleo Estadual de Epidemiologia da Secretaria Executiva de Saúde do Pará - NUEPI/SESPA (Brasil, 2003b). Em 2003 a idade na rotina de vacinação, foi alterada para doze meses, com uma dose de reforço entre 4 e 6 anos (Brasil, 2004b)

Em 2006 o percentual de municípios paraenses com cobertura vacinal foi de 85,31%, incluindo a cobertura vacinal da campanha de vacinação contra a rubéola para as MIF, propiciando redução da transmissão do VR. Neste ano, foram confirmados 18 casos de Rubéola e nenhum caso de SRC (Brasil, 2006).

Em 2008 houve o recrudescimento da doença no mês de junho, com ocorrências de surto nos municípios de Prainha (108 casos), Ananindeua (34 casos), Parauapebas (35 casos) e Paragominas (20 casos). Em Belém, foram confirmados 15 casos, porém não foi caracterizado como um surto (Maués, 2008; Pará, 2009).

A Figura 5 mostra série histórica do número de casos de Rubéola, ocorridos no estado do Pará, no período de 1997 a 2008.

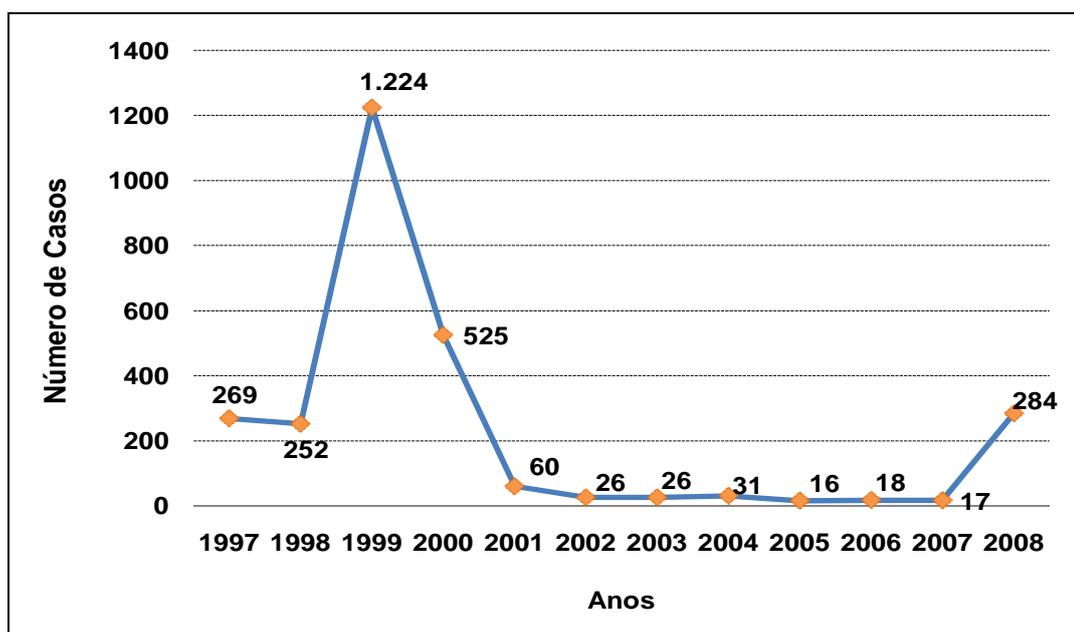


Figura 5 – Número de casos confirmados de Rubéola no estado do Pará, no período de 1997 a 2008 (Fonte: MS/SVS: Base de dados do Sistema Nacional da Vigilância Epidemiológica)

Na campanha nacional de vacinação contra a rubéola em 2008 a meta prevista para o Estado do Pará, era vacinar 2.447.833 homens e

mulheres, de 20 a 39 anos. O percentual geral atingido foi de 97,01%, com 99,73% mulheres e 94,33% homens. Entre os municípios paraenses, 141/143 alcançaram homogeneidade de cobertura vacinal igual ou superior a 95%, estabelecida pela campanha (Brasil, 2009). A meta para o município de Belém era vacinar 536.184 pessoas, registrou cobertura de 96,25% (Brasil, 2009).

1.9.4.1 Perfil da Síndrome da Rubéola Congênita no Estado do Pará

Até 1998 não existiam registros de casos da Síndrome da Rubéola Congênita no sistema de informação, pois a vigilância epidemiológica da mesma somente foi implantada em 1999 (Almeida, 2006)

Considerando, que o principal objetivo da vigilância epidemiológica da Rubéola é identificar a circulação do vírus no tempo e em determinado espaço geográfico, identificando casos suspeitos de SRC, foi implantado o Sistema Sentinela para a Síndrome da Rubéola Congênita no Pará, em 2001, que possibilitaria o conhecimento dos casos, permitindo que os dados ficassem mais próximos da realidade, que até então era desconhecida, oportunizando a adoção de estratégias de controle (Almeida, 2006).

A partir de 2001 observou-se aumento do número de casos notificados de SRC, relacionado ao surto de Rubéola dos anos de 1999 e 2000 e a melhora da sensibilidade do sistema, com a implantação da vigilância da SRC (Almeida, 2006).

Em 2002 houve maior número de notificações de casos de SRC, foram detectados 62 suspeitos, com 17 casos confirmados. Entre as faixas etárias dos casos em gestantes suspeitas, observaram-se proporções equivalentes nos grupos de adultos jovens, podendo ser justificado pelo fato da

campanha indiscriminada da implantação da vacina contra rubéola em crianças entre 1 a 11 anos ter acontecido em 2001 (Almeida, 2006).

A campanha de MIF em 2002 associadas à implantação da VTV aos 12 meses de idade, na rotina, contribuiu para a redução acentuada dos casos de Rubéola e SRC no estado, apesar de grupos etários ainda susceptíveis, principalmente de 20 a 29 anos, apresentaram coberturas vacinais abaixo do ideal de 95% na campanha indiscriminada. Foram notificadas entre 2003 a 2005, 16 suspeitos com a confirmação de dois casos, tendo como agravante que em 74% dos casos notificados não foi possível confirmar o diagnóstico, mostrando inconsistência dos dados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação, a partir de 2006 não foram registrados casos de SRC (Brasil, 2002; 2003a; 2004a; 2005; 2006).

Neste contexto é interessante descrever o perfil soroepidemiológico de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas, no que diz respeito ao período pré-notificação compulsória da Rubéola e de introdução da vacina, verificando a circulação do vírus em cada período estudado, pois são dados representativos dentro do Estado do Pará, onde somente o IEC/SVS/MS era o laboratório de referência das doenças exantemáticas até o ano de 2002, contribuindo assim com a vigilância epidemiológica da Rubéola.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil soropidemiológico da Rubéola de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas (IEC/SVS/MS), atendidos na Seção de Meio Ambiente (SAMAM), nos períodos pré-vacinal (1989 a 1999) e pós-vacinal (2000 a 2005).

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) estimar a frequência de pacientes soropositivos quanto à infecção aguda pelo vírus da rubéola;
- b) correlacionar a prevalência de anticorpos para a rubéola com os dados clínico-epidemiológicos dos pacientes atendidos para o diagnóstico laboratorial da rubéola;
- c) estimar a frequência de anticorpos em gestantes e recém-nascidos com infecção congênita sugestiva de SRC; e
- d) comparar a prevalência da rubéola nos períodos pré-vacinal e pós-vacinal.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 ÁREA DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de caráter retrospectivo, de análise no banco de dados acerca da resposta imune humoral para anticorpos das classes IgG e IGM específicos para o VR. A população estudada foi constituída por indivíduos menores de um ano até 91 anos de idade que tiveram amostras de sangue colhidas no período de janeiro de 1989 a dezembro de 2005 com sorologia para rubéola pelo método de ELISA, somando um total de 34.221 amostras.

O IEC foi o Laboratório de Referencia Nacional das doenças exantemáticas de 1973 a 2002, quando foi descentralizado para os LACENs.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo, todos os casos relacionados à sorologia para rubéola pelo método de ELISA, independente do motivo referenciado, da idade ou sexo e residentes no estado do Pará.

Foram excluídos do estudo, pacientes de outros estados; pacientes com diagnóstico sorológico para outras viroses exantemáticas, como dengue, sarampo, parvovírus e aqueles com diagnóstico sorológico de toxoplasmose, mononucleose, citomegalovírus e outros.

3.3 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS

3.3.1 Dados epidemiológicos dos indivíduos referenciados

Os dados epidemiológicos foram obtidos durante o atendimento, com aplicação de ficha clínico-epidemiológica padronizada (Anexo A) contendo informações sobre identificação pessoal como, nome completo, idade, endereço, profissão, procedência e outras informações que abrangiam o motivo da referência tais como pré-natal, doença exantemática, pesquisa de TORCH (Toxoplasmose; Outros abrangendo Sífilis, Doença de Chagas, Malária, Hepatite B, Parvovirose B19, HIV, Varicela-zoster, Coxsackie B, Mononucleose e Echovirose; Rubéola; Citomegalovírus e Herpes simples) e vacinação contra rubéola inadvertida em gestantes. Os dados sobre os aspectos clínicos da doença foram descritos no item história da doença atual (HDA), transcritos a partir da solicitação médica para o diagnóstico de doenças exantemáticas. Estas informações montaram o banco de dados por ano de estudo, composto por todas as amostras processadas no laboratório.

3.3.2 Coleta de amostras sanguíneas

As amostras de sangue foram coletadas por meio de punção venosa, com agulhas e seringas descartáveis, higienizando a área da coleta no paciente com álcool a 70%. Cerca de 8 mL de sangue total foram coletados e depositados em tubos estéreis sem anticoagulante e deixados em repouso até a formação do coágulo, seguindo-se a etapa de centrifugação a 1.500 rotações por minuto (rpm), por 10 minutos. Após esse período realizou-se a separação do soro sanguíneo para tubo estéril devidamente identificado com nome do

indivíduo, data da coleta e número de registro da amostra. As alíquotas de soro eram mantidas em freezer a menos 20°C, na SAMAM, até a realização do teste.

3.4 ANÁLISE LABORATORIAL

As pesquisas de anticorpos IgG e IgM contra o vírus da rubéola, foram realizadas por ELISA com kits do laboratório DADE BEHRING, para a detecção qualitativa de anticorpos específicos, no soro sanguíneo.

Ambos os testes foram compostos de microplacas que incluíam 96 poços, revestidas com antígeno inativado do vírus da rubéola. A placa teste foi composta por seis barras, cada uma contendo aos pares duas tiras. A tira do lado esquerdo da barra continha o antígeno inativado da rubéola, que eram células de cultura de rins de hamster bebê infectadas com o vírus da rubéola (BHK21) e a do lado direito, continha o antígeno de células não infectadas correspondente ao controle do antígeno.

Os anticorpos específicos (IgG ou IgM) contra o vírus da rubéola contidos na amostra teste, fixaram nos antígenos dos poços de reação da microplaca, o conjugado anti IgM ou anti IgG humana fixaram nestes anticorpos específicos e a porção enzimática do conjugado, transformou a solução cromogênica formando uma cor azul que, após a adição de solução de paragem, esta reação terminou com alteração para a cor amarelada.

O valor diferencial da intensidade da cor obtido na amostra de análise entre o antígeno e o controle do antígeno, constituiu a medida do teor e a reatividade imunológica dos anticorpos detectados do vírus, lido em espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm.

3.4.1 Pesquisa da IgG

No procedimento da pesquisa do anticorpo IgG, as amostras testes e o controle referência foram pré-diluídos na proporção 1:20 com um diluente que acompanhou o kit. As amostras testes e o controle foram adicionados na placa teste em duplicidade. Em cada cavidade da placa, foi adicionado previamente 200µl de solução tampão para diluição completa das amostras testes, previamente diluídas. Sendo adicionados ainda 20 µl da amostra pré-diluída em cada poço da placa de ELISA em duplicidade. Este procedimento também ocorreu com o controle de referência.

A partir da distribuição das amostras testes e referência, procedeu-se o processo de incubação a 37°C seguidos das etapas de lavagem e adição do conjugado anti-IgG humana, que é um anticorpo de coelho conjugado com peroxidase em solução tampão molar com 0,05 Tris/HCl, pH 7,2, com 5% de poligelina. Ocorreu mais um período de incubação e lavagem, seguidos da adição do substrato que é um cromógeno tetrametilbenzidina (TMB) na placa e deixado à temperatura ambiente, por 30 minutos ao abrigo da luz. Após esse período a reação foi bloqueada com a adição de uma solução de ácido sulfúrico (1N) que acompanhou o kit. A leitura óptica da reação foi feita em espectrofotômetro, comprimento de onda 450nm.

A interpretação dos resultados com base na leitura óptica foi feita segundo os critérios abaixo:

Anti rubéola Vírus/IgG negativo	* $\Delta E < 0,100$ (valor limite)
Anti rubéola Vírus/IgG positivo	$\Delta E > 0,200$
Anti rubéola Vírus/IgG valor limite	$0,100 \leq \Delta E \leq 0,200$

* ΔE = Delta de Absorbância

3.4.2 Pesquisa da IgM

A pesquisa do anticorpo IgM foi semelhante à técnica para detecção do anticorpo IgG com algumas diferenças. Na pesquisa de anticorpo IgM, as amostras testes e os controles não foram pré-diluídos como na pesquisa de IgG. Juntamente com as amostras testes, incluíram dois controles de referência, um controle positivo (P) e outro negativo (N) Anti-rubéola soro humano, que é um anticorpo IgG contra o antígeno do vírus da rubéola, em uma solução tampão Tris (20 mm/l), pH 7,4; com Humanalbin[®] (5%) e outro controle P/P Anti-rubéola soro humano com anticorpos de IgG contra o antígeno do vírus da rubéola, associado a fatores reumatóides (RF) em solução de tampão Tris (20 mm/l), pH 7,4, com Humanalbin[®] (5%). O adsorvente RF (liofilizado) são anticorpos de ovelha, dirigidos contra o fragmento humano de IgG-Fc, em solução de cloreto de sódio (8,2 g/l), pH 7,2, tamponada com fosfato (10 mm/l) e conservante ázida sódica (Max. 0,4 g/l). O conjugado anti IgM humana utilizado no teste foi um anticorpo de cabra ligado a uma peroxidase em solução tampão molar (0,05 Tris/HCl), pH 7,2; com 5% de poligelina, o qual foi diluído na proporção de 1:50 com tampão específico do kit. A leitura óptica da reação foi feita em espectrofotômetro, comprimento de onda

450nm. A interpretação dos resultados com base na leitura óptica foi feita segundo os critérios abaixo:

Anti-rubéola-Vírus/IgM negativo	$\Delta E < 0,100$ (valor limite)
Anti-rubéola-Vírus/IgM positivo	$\Delta E > 0,200$
Anti-rubéola-Vírus/IgM valor limite	$0,100 \leq \Delta E \leq 0,200$

As amostras analisadas que apresentaram resultados no valor limite, seja para IgG ou para IgM, foram medidas novamente por meio de análise dupla. Caso o resultado tenha sido confirmado, foi necessário classificar as amostras como tendo valor limite, caso contrário, foram classificadas como positivas ou negativas.

3.5 FICHAS DE ATENDIMENTO E VARIÁVEIS DO ESTUDO

O modelo da Ficha epidemiológica foi padronizado pela SAMAM-IEC/SVS/MS, sendo usado na rotina da seção. Contém dados referentes ao município de residência, sexo, idade, suspeita clínica, sintomas apresentados no ato da consulta, assim como data da coleta.

Para cumprir os objetivos da pesquisa, foram utilizados as seguintes variáveis: idade, sexo, município de residência, local de atendimento, mês e ano da coleta e anticorpos específicos para rubéola (IgM/IgG).

3.5.1 Abordagem espacial

A compreensão e a distribuição espacial de dados oriundos de fenômenos ocorridos no espaço geográfico constitui hoje um grande desafio

para a elucidação de questões centrais em diversas áreas do conhecimento, incluindo a área da saúde. Tais estudos vêm se tornando cada vez mais comuns, devido à disponibilidade de sistemas de informação geográfica de baixo custo (Câmara *et al.*, 2002).

A análise espacial é composta por um conjunto de procedimentos encadeados cuja finalidade é a escolha de modelo que considere o relacionamento espacial presente no fenômeno. Os procedimentos iniciais da análise incluem o conjunto de métodos genéricos de análise exploratória e a visualização dos dados, em geral por meio de mapas (Câmara *et al.*, 2002).

Os modelos de inferências espaciais são usualmente apresentados em três grandes grupos: variação contínua, variação discreta e processos pontuais. Este trabalho utilizou o modelo de variação discreta no qual os dados espaciais estão associados a áreas representadas por polígonos. Segundo, Carvalho *et al.* (2002), quando não se dispõe da localização exata dos eventos de saúde pode-se atribuir valores agregados à unidade de território que os informou.

A forma usual de apresentação de dados agregados por áreas utiliza mapas coloridos (Anexo C) com o padrão espacial do fenômeno, para o estudo atual, abordaram-se as seguintes variáveis:

Município (município onde reside o caso sorodagnosticado): a utilização do município como unidade espacial de agregação possibilitou o direcionamento das ações específicas de planejamento, integrando a participação da população nas estâncias de decisão políticas, além de permitir evidenciar os locais deficientes em determinados serviços de saúde (Barcellos & Santos, 1997; Barcellos *et al.*, 2002).

Ano (classificado segundo o período de confirmação do diagnóstico laboratorial).

Número de casos de rubéola sorodagnosticados por municípios e distribuído por mesorregião (Apêndices B, C, D e E) a partir deste indicador foram criados quatro clusters (1, 2, 3 e 4), onde os municípios foram agrupados de acordo com diferentes níveis de corte:

Cluster 1 – composto de número de casos de rubéola \geq de 30 casos.

Cluster 2 – composto de número de casos de rubéola de 1 a 29 casos.

Cluster 3 – composto de descartados para o VR.

Cluster 4 – Composto de municípios que não enviaram amostras ao IEC/SVC/MS.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados das amostras coletadas estão arquivados em banco de dados, no programa DBASE 3.0, da SAMAM-IEC/IEC/MS.

A presença ou ausência de anticorpos é definida como uma variável do tipo categórica, ou seja, mensurada sob a forma de categorias do tipo positivo e negativo. Verificada consistência dos dados, estes foram analisados utilizando proporções e comparando o período pré-vacinal com o período pós-vacinal.

Para a análise estatística foi utilizado o teste Qui-quadrado (Chi-square), teste *G* para amostras independentes no programa BioEstat, versão 5.0 (Ayres *et al.*, 2007), estabelecendo nível de significância com $p < 0.05$, e os aplicativos Microsoft Excel e Harvard Graphics 98, para as representações gráficas.

As amostras provenientes de diferentes períodos foram testadas sob hipótese de nulidade (H_0) de que, a formação de anticorpos IgM e IgG para a rubéola não difere nos períodos investigados e sob a hipótese alternativa (H_1)

de que a formação de anticorpos IgM e IgG para a rubéola difere nos períodos investigados.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

As Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos foram consideradas e baseadas nas Resoluções Nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2000). Este projeto foi aprovado através do Parecer nº 0001/2009, Protocolo CEP/IEC nº 0024/2008, CAAE 0023.0.072.000-08, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Humanos do Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará (Anexo D), sendo assegurada a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa.

O termo de consentimento não se fez necessário, pois as amostras foram retiradas do Banco de Dados do Laboratório de Virologia da Seção de Meio Ambiente - SAMAM. A utilização dos dados para fim de pesquisa foi solicitada (Apêndice A) e autorizada pela direção do Instituto Evandro Chagas – SVS/MS (Anexo B). Foi utilizada a infra-estrutura implantada do laboratório da SAMAM/IEC/SVS/MS.

4 RESULTADOS

De janeiro de 1989 a dezembro de 2005, a SAMAM-IEC/SVS/MS, registrou o recebimento de 39.936 amostras de soro encaminhadas, para a realização de testes sorológicos para Citomegalovírus, Sarampo e Rubéola. Dentre essas, foram selecionadas para o presente estudo, 34.221 (85,7%) amostras, 20.846 (60,9%) do período pré-vacinal e 13.375 (39,1%) do período pós-vacinal.

A população examinada constituiu-se principalmente por pessoas do sexo feminino com 66,8% (13.917/20.647) e 73,6% (9.839/13.374), na faixa etária dos 20 aos 29 anos, tanto no período pré-vacinal como no pós-vacinal com frequência de 32,2% (4.487/13.917) e 36,5% (3.595/9.839) respectivamente, com média de idade 22 anos para o período pré-vacinal e 21 anos para o período pós-vacinal. No sexo masculino, a maior frequência de atendimento ocorreu na faixa etária de 1 a 11 anos para os dois períodos, com 38,0% (2.553/6.726) e 37,9% (1.341/3.535), com média de idade 15 anos no período pré-vacinal e 9 anos no período pós-vacinal. A frequência em indivíduos do sexo feminino foi significativamente maior quando comparada a de indivíduos do sexo masculino nos dois períodos investigados (pré-vacinal: $\chi^2=2504$, $p<0,0001$; pós-vacinal: $\chi^2=2971$, $p<0,0001$), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição das amostras examinadas para sorologia da rubéola, na SAMAM-IEC/SVS/MS, por sexo e faixa etária, Pará, Brasil, de 1989 a 2005.

Faixa etária (anos)	Período Pré-vacinal					Período Pós-vacinal				
	n	Masc	%	Fem	%	n	Masc	%	Fem	%
< 1	3.395	1.826	27,1	1.569	11,3	2.520	1.326	37,5	1.194	12,1
1 – 11	5.260	2.553	38,0	2.707	19,5	2.679	1.341	37,9	1.338	13,6
12 – 19	2.941	752	11,2	2.189	15,7	2.336	325	9,2	2.011	20,4
20 – 29	5.073	586	8,7	4.487	32,2	3.802	207	5,9	3.595	36,5
30 – 39	1.964	274	4,1	1.690	12,1	1.332	162	4,6	1.170	11,9
40 – 49	487	113	1,7	374	2,7	294	83	2,3	211	2,1
≥ 50	1.011	487	7,2	524	3,8	178	52	1,5	126	1,3
Ignorado	512	135	2,0	377	2,7	233	39	1,1	194	2,0
Total	20.643	6.726	100,0	13.917	100,0	13.374	3.535	100,0	9.839	100,0
%			32,6		66,8			26,4		73,6

Nota: 202 amostras no período pré-vacinal e 1 no pós-vacinal estavam com a variável sexo ignorado. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS.

Segundo critérios de atendimento da SAMAM-IEC/SVS/MS, conforme mostrado na Tabela 2, no período pré-vacinal 60,0% (12.509/28.846) dos atendidos apresentava sintomatologia, 21,2% (4.414/28.846) assintomáticos e 13,9% (2.888/28.846) portadores de doença congênita. No período pós-vacinal, 48,0% (6.414/13.375) apresentaram sintomatologia, 37,3% (4.987/13.375) não apresentaram nenhum sintoma, 12,6% (1.679/13.375) portadores de doença congênita.

Tabela 2 – Distribuição das amostras de pacientes atendidos no SAMAM-IEC/SVS/MS, por período do estudo e critérios de atendimento, Pará, Brasil, de 1989 a 2005.

Critério de Atendimento	Período Pré-vacinal		Período Pós-vacinal	
	n	%	n	%
Assintomáticos	4.414	21,2	4.987	37,3
Sintomáticos	12.509	60,0	6.414	48,0
Portador de doença congênita	2.888	13,9	1.679	12,6
Portadores de SIDA	41	0,2	58	0,4
Contato com doentes exantemáticos	863	4,1	194	1,5
Filhos mães vacinadas na gravidez	0	0,0	22	0,2
Receberam transfusão de sangue	32	0,2	10	0,1
Transplantados	0	0,0	2	0,0
Hemodialisados	0	0,0	4	0,0
Ignorado	99	0,5	5	0,0
Total	20.846	100,0	13.375	100,0

Nota: SIDA Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

Os testes sorológicos realizados detectaram soroprevalência de 57,1% (19.538/34221, IC95%: 49,2% – 70,6%) para IgG(+), 30,9% (10.570/34.221 IC95%: 22,7% – 38,2%) para IgG(-) e de 12,0% (4.113/34.221, IC95%:(8,3%–15,4%) para IgM(+).

Em relação à IgG (+), no período pré-vacinal (1989 a 1999), o percentual de imunidade variou de 54,8% (745/1.359), em 1993 a 39,9% (862/2.161), em 1994. No período pós-vacinal (2000 a 2005) em 2000, era de 54,6% (1.569/2.875) e em 2005, o percentual de imunidade foi de 81,7% (1.487/1.820).

Para a IgG (-), no período pré-vacinal, o percentual de susceptibilidade variou de 46,1% (459/996), em 1992 a 31,1% (1.066/3432) em 1999. No período pós-vacinal, em 2005, verificou-se um percentual de 18,0% (327/1.820).

A proporção dos casos com IgM (+) variou no período pré-vacinal de 27,6% (947/3.432) no ano de 1999 a 3,5% (35/996), em 1992. No período pós-

vacinal, a prevalência foi de 14,3% (411/2.875), em 2000 e de 0,3% (6/1.820), em 2005.

A prevalência de anticorpos IgG(+) no período pré-vacinal, representou 48,3% (10.067/20.846), 34,5% (7.201/20.846) foram IgG(-) e 17,2 apresentaram IgM(+).

No período pós-vacinal, 70,8% (9.471/13.375) dos indivíduos foi constatada presença de anticorpos IgG e 25,2% (3.369/13.375) não apresentaram anticorpos IgG, 4,0% (535/13.375) foram soropositivos para a rubéola (IgM+). O teste qui-quadrado demonstrou diferença estatística significativa entre as frequências de IgG(+), IgG(-) e IgM(+) nos períodos estudados, conforme a Tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência de anticorpos para rubéola, nas amostras testadas na SAMAM/IEC/PA/SVS/MS, por ano de estudo, Pará, Brasil, 1989 a 2005.

Ano	n	IgG(+)	(%)	IgG(-)	(%)	IgM(+)	(%)
Período pré-vacinal							
1989	626	333	53,2	206	32,9	87	13,9
1990	887	423	47,7	282	31,8	182	20,5
1991	1.019	557	54,7	357	35,0	105	10,3
1992	996	502	50,4	459	46,1	35	3,5
1993	1.359	745	54,8	489	36,0	125	9,2
1994	2.161	862	39,9	733	33,9	566	26,2
1995	2.348	1.123	47,8	755	32,2	470	20,0
1996	1.939	1.019	52,5	703	36,3	217	11,2
1997	3.478	1.833	52,7	1.191	34,2	454	13,1
1998	2.601	1.251	48,1	960	36,9	390	15,0
1999	3.432	1.419	41,3	1.066	31,1	947	27,6
Total	20.846	10.067	48,3	7.201	34,5	3.578	17,2
Período pós-vacinal							
2000	2.875	1.569	54,6	895	31,1	411	14,3
2001	2.089	1.442	69,0	607	29,1	40	1,9
2002	2.564	1.848	72,1	673	26,2	43	1,7
2003	2.300	1.787	77,7	491	21,3	22	1,0
2004	1.727	1.338	77,5	376	21,8	13	0,7
2005	1.820	1.487	81,7	327	18,0	6	0,3
Total	13.375	9.471	70,8	3.369	25,2	535	4,0
Total Geral	34.221	19.538	57,1	10.570	30,9	4.113	12,0

Nota: IgG(+): $\chi^2= 448$, $p<0.0001$; IgG(-) $\chi^2= 179$, $p<0.0001$; IgM(+) $\chi^2= 1130$, $p<0,0001$. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

Quanto aos sinais e sintomas detectados nos casos de infecção recente pelo vírus da rubéola no período pré-vacinal predominou a linfadenopatia em 38,4% (2.310/6.011) das ocorrências, e no período pós-vacinal, a artralgia em 11,3% (154/1.365) dos casos.

Na comparação das sintomatologias citadas, observou-se significância estatística entre todas as sintomatologias nos períodos estudados $p < 0.0001$, conforme exposto na Figura 6.

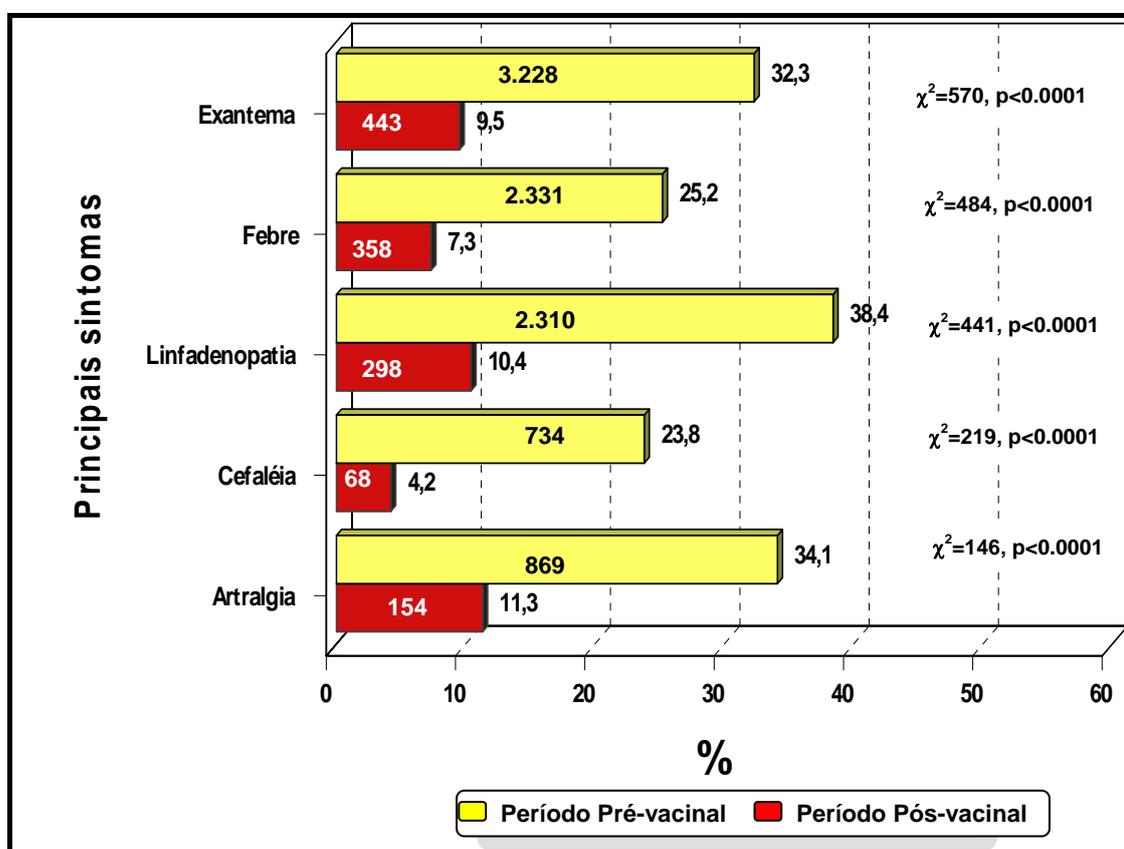


Figura 6 – Frequência de sintomas e sinais de Rubéola nos períodos pré e pós-vacinais, Pará, Brasil. Nota: % = Frequência de indivíduos sintomáticos (Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS).

Na amostra estudada, foram detectados 4.113 casos de rubéola. Os pacientes assintomáticos corresponderam a 57,3% (55/96) dos casos no

período pré-vacinal, e no pós-vacinal 42,7% (41/96). Nos sintomáticos no pré-vacinal foi detectado 87,8% (3415/3891) e no pós-vacinal, 12,2% (478/3891).

Ao comparar o numero de casos da infecção pelo VR nos indivíduos assintomáticos nos períodos pré e pós-vacinal, foi observado que não houve diferença significativa entre os períodos investigados, o que não ocorreu nos sintomáticos, doenças congênitas e nos contatos com doenças exantemáticas, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 – Frequência de casos de Rubéola na SAMAM/IEC/SVS/MS, segundo critério de atendimento, nos períodos pré e pós-vacinal, Pará, Brasil.

Critério de Atendimento	n	Nº casos de rubéola				χ^2	p
		Período Pré-vacinal	%	Período Pós-vacinal	%		
Assintomáticos	96	55	57,3	41	42,7	2.0	>0.05
Sintomáticos	3.891	3.415	87,8	476	12,2	2219	<0.0001
Doença congênita	71	56	78,9	15	21,1	22.53	<0.0001
Portadores de SIDA	5	5	100,0	-	0,0	-	-
Contato com exantemáticos	35	33	94,3	2	5,7	25.71	<0.0001
Filhos mães vacinadas na gravidez	1	-	0,0	1	100,0	-	-
Transfundidos	1	1	100,0	-	0,0	-	-
Ignorado	13	13	100,0	-	0,0	-	-
Total	4.113	3.578	87,0	535	13,0		

Nota: Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento; SIDA Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

Entre os casos positivos de Rubéola (IgM +), observamos na Tabela 5, que os mais acometidos foram os do sexo masculino na faixa etária de 1 a 11 anos, tanto no período pré-vacinal, com 50,5% (672/1.331), como no pós-vacinal, com 56,4% (93/165).

Entre as mulheres a prevalência da infecção pelo VR no período pré-vacinal foi na faixa etária de 1 a 11 anos com 36,9% (829/2.247) e no período pós-vacinal foi entre a faixa etária de 12 a 19 anos com 30,5% (113/370).

Comparando o número de casos nos dois períodos estudados, verifica-se diferença significativa com $\chi^2 = 2214$, $p < 0.0001$. Ao observarmos a distribuição das frequências de casos de rubéola no período pré-vacinal, a faixa etária de 1 a 11 anos apresentou maior prevalência. Este padrão permaneceu no período pós-vacinal, onde as frequências foram estatisticamente iguais ($G=1297$; $p > 0,005$) para os homens. Contudo, nas mulheres este padrão não ocorreu. No período pré-vacinal a faixa etária de 1 a 11 anos apresentou o maior número de casos, no entanto, no período pós-vacinal houve aumento significativo de casos na faixa etária de 12 a 19 anos ($G=23.84$; $p < 0,001$).

Tabela 5 – Distribuição do número de casos de Rubéola na SAMAM/IEC/SVS/MS, segundo a faixa etária e o sexo, nos períodos pré e pós-vacinal, Pará, Brasil.

Faixa etária (anos)	Período Pré-vacinal					Período Pós-vacinal				
	n	Masc	%	Fem	%	n	Masc	%	Fem	%
< 1	82	45	3,4	37	1,6	20	10	6,1	10	2,7
1 – 11	1.501	672	50,5	829	36,9	197	93	56,4	104	28,1
12 – 19	819	314	23,6	505	22,5	155	42	25,1	113	30,5
20 – 29	728	187	14,0	541	24,1	107	11	6,7	96	25,9
30 – 39	232	53	4,0	179	8,0	28	3	1,8	25	6,8
40 – 49	58	6	0,5	52	2,3	12	1	0,6	11	3,0
≥ 50	51	17	1,3	34	1,5	3	2	1,2	1	0,3
Ignorado	107	37	2,8	70	3,1	13	3	1,8	10	2,7
Total	3.578	1.331	100,0	2.247	100,0	535	165	100,0	370	100,0

Nota: Masc = sexo masculino; Fem = sexo feminino. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

A Tabela 6 demonstra que a prevalência de anticorpos IgG (+), no período pré-vacinal, atingiu 14,1% (2.411/17.068) no sexo masculino e 44,0% (7.507/17.068) no sexo feminino e a ausência de IgG foi de 17,5% (2.987/17.068) para os homens e 24,4 (4.163/17.068) para as mulheres. No período pós-vacinal a imunidade ocorreu em 16,2% (2.074/12.839) nos homens e 57,6% (7.396/12.839) das mulheres e a suscetibilidade ficou em 10,1%(1.297/12.839) para os homens e 16,1% (2.072/12.839) para as mulheres.

Ao se verificar a faixa etária observou-se que as crianças entre 1 a 11 anos apresentaram maior suscetibilidade ao VR, para ambos os sexos com 46,2% (1.381/2.987) e 32,0% (1.334/4.163) no período pré-vacinal, quanto a imunidade, as mulheres na faixa etária de 20 a 29 anos predominou com 41,8% (3.135/7.507), seguido das crianças menores de um ano do sexo masculino com 34,3% (827/2.411). No período pós-vacinal a suscetibilidade ficou entre os menores de ano em ambos os sexos com 58,9% (764/1.297) e 33,9% (703/2.072) e a imunidade foi na faixa etária de 1 a 11 anos para o sexo masculino com 42,3% (878/2.074) seguido de 40,3% (2.977/7.396) para mulheres na faixa etária de 20 a 29 anos.

Tabela 6 – Prevalência de anticorpos IgG na população estudada por faixa etária e sexo nos períodos pré e pós-vacinal.

Faixa Etária (anos)	n	Masculino				Feminino			
		IgG (+)		IgG (-)		IgG (+)		IgG (-)	
		Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%
		Período Pré-vacinal							
< 1	3.312	827	34,3	955	32,0	706	9,4	824	19,8
1 – 11	3.759	500	20,7	1381	46,2	544	7,2	1334	32,0
12 – 19	2.122	272	11,3	166	5,6	1.153	15,4	531	12,8
20 – 29	4.346	315	13,1	85	2,8	3.135	41,8	811	19,5
30 – 39	1.732	192	8,0	29	1,0	1.282	17,1	229	5,5
40 – 49	429	91	3,8	16	0,5	275	3,7	47	1,1
≥ 50	961	175	7,3	295	9,9	215	2,9	276	6,6
Ignorado	407	39	1,6	60	2,0	197	2,6	111	2,7
Total	17.068	2.411	(14,1)	2.987	(17,5)	7.507	(44,0)	4.163	(24,4)
		100,0		100,0		100,0		100,0	
Período Pós-vacinal									
< 1	2.500	552	26,6	764	58,9	481	6,5	703	33,9
1 – 11	2.482	877	42,3	371	28,6	909	12,3	325	15,7
12 – 19	2.181	200	9,6	84	6,5	1.569	21,2	328	15,8
20 – 29	3.695	157	7,6	39	3,0	2.977	40,3	522	25,2
30 – 39	1.304	137	6,6	22	1,7	1.026	13,9	119	5,7
40 – 49	282	76	3,7	6	0,5	177	2,4	23	1,1
≥ 50	175	50	2,4	-	0,0	114	1,5	11	0,5
Ignorado	220	25	1,2	11	0,8	143	1,9	41	2,0
Total	12.839	2.074	(16,2)	1.297	(10,1)	7.396	(57,6)	2.072	(16,1)
		100,0		100,0		100,0		100,0	

Nota: Sinais convencionais utilizados: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento; IgG (+) imunidade ao vírus da rubéola; IgG (-) susceptibilidade ao vírus da rubéola. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

A Figura 7 mostra que a prevalência de anticorpos IgG (+) para o vírus da rubéola, no período pré-vacinal foi de 58,3% (10.067/17.268) e no pós-vacinal foi de 73,8% (9.471/12.840) e a prevalência de IgG (-) foi de 41,7% (7.201/17.268) e de 26,2% (3.369/12.840) para os respectivos períodos.

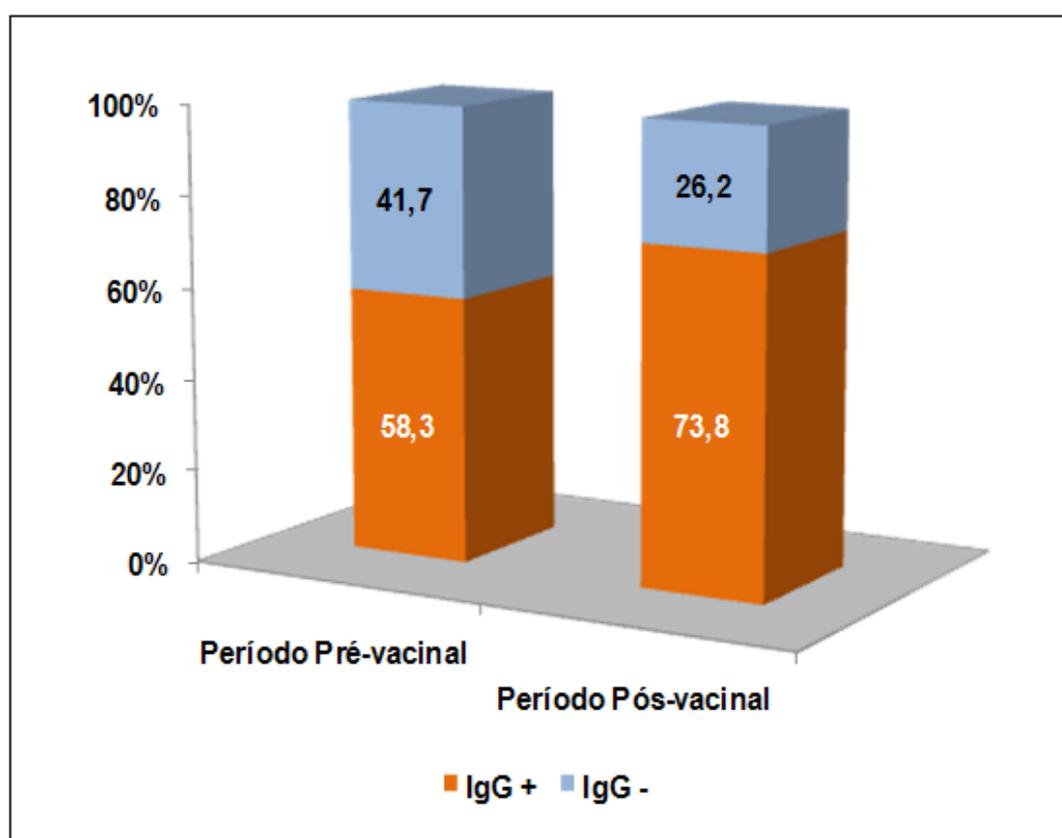


Figura 7 – Prevalência de anticorpos IgG para o vírus da rubéola nos períodos pré e pós-vacinal (Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS)

A Figura 8 mostra que no período pré-vacinal 17,2% (3.578/20846) indivíduos apresentaram IgM(+) no período pré-vacinal contra 4,0% (535/13.375) no período pós-vacinal.

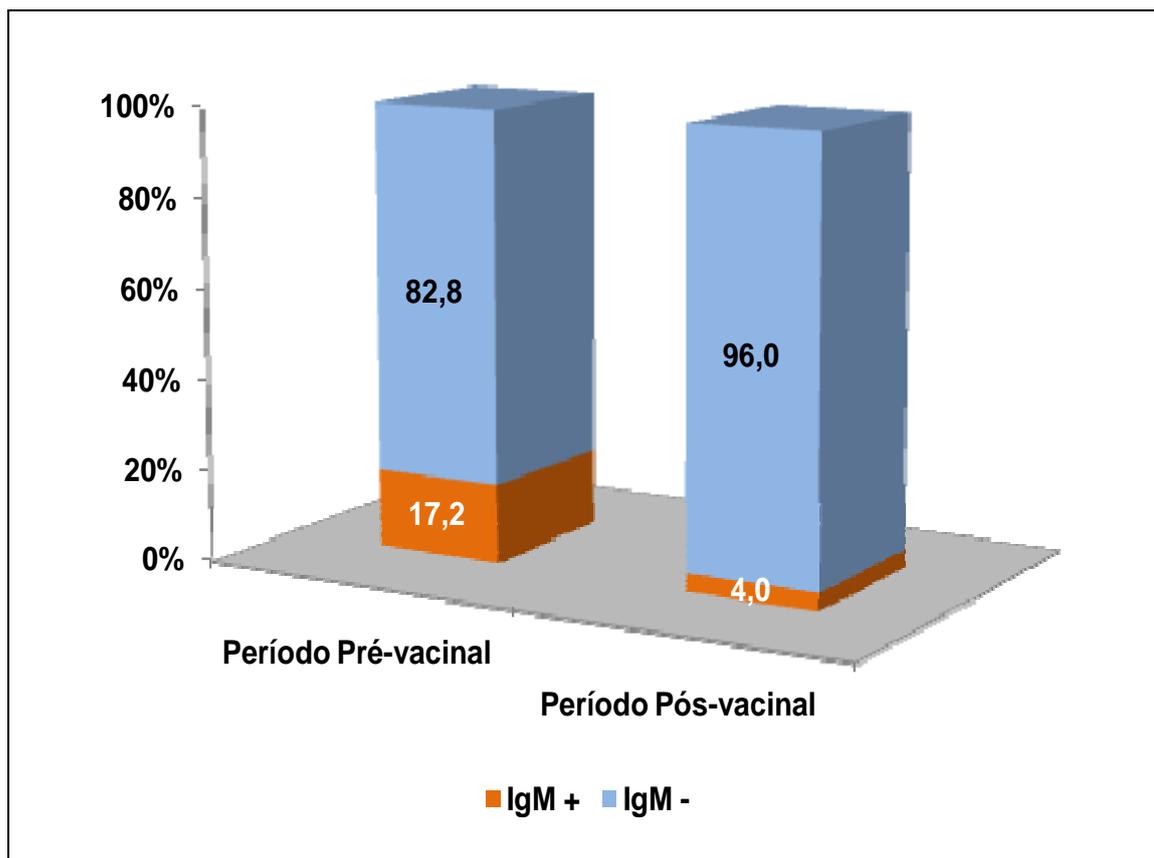


Figura 8 – Prevalência de anticorpos IgM para o vírus da rubéola nos períodos pré e pós-vacinal (Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS)

No grupo de mulheres em idade fértil, no período pré-vacinal, 76,6% (3.734/4.874) se mostraram imunes ao vírus da rubéola e 23,4% (1.140/4.874) se apresentaram suscetíveis. No período pós-vacinal, 17,2% (446/2.592) mostraram suscetibilidade e 82,8% (2.146/2.592) apresentaram imunidade ao VR.

Os percentuais médios de mulheres imunes e suscetíveis ao vírus da rubéola, no período pré-vacinal nas faixas etárias pesquisadas, foram de 78,3% e de 21,7%, respectivamente. No período pós-vacinal, as médias foram de 84,4% em mulheres imunes e 15,6% em mulheres suscetíveis, havendo diferença estatisticamente significativa para as variáveis imunes e suscetíveis entre os períodos estudados ($\chi^2 = 38.3$, $p < 0.0001$).

Tabela 7 – Imunidade e susceptibilidade ao vírus da rubéola, em mulheres em idade fértil, não gestantes, nos períodos pré e pós-vacinal.

Faixa etária (anos)	Período Pré-vacinal					Período Pós-vacinal				
	n	Imunes	%	Susceptíveis	%	n	Imunes	%	Susceptíveis	%
12 – 19	1.232	805	65,3	427	34,7	693	545	78,6	148	21,4
20 – 29	2.384	1.867	78,3	517	21,7	1.230	1.012	82,3	218	17,7
30 – 39	967	813	84,1	154	15,9	506	444	87,7	62	12,3
40 – 49	291	249	85,6	42	14,4	163	145	89,0	18	12,4
Total	4.874	3.734	76,6	1.140	23,4	2.592	2.146	82,8	446	17,2
%Médio			78,3		21,7			84,4		15,6

Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

As gestantes representaram 21,2% (7.236/34.221) do total de amostras estudadas, sendo 8,6% (2.939/34.221) no período pré-vacinal e 12,6% (4.297/34.221) no pós-vacinal. Entre as gestantes observou-se no período pré-vacinal que 9,3% (272/2.939, IC95%:8,2% – 10,3%), apresentaram infecção recente pelo vírus da rubéola (IgM+) e no período pós-vacinal 1,6% (67/4.297, IC95%:1,2% – 1,9%).

Quanto ao anticorpo IgG positivo, 73,9% (2.172/2.939, IC95%:72,3% – 75,5%) gestantes apresentaram imunidade no período pré-vacinal e 85,4% (3.668/4.297, IC95%:84,3% – 86,4%) no período pós-vacinal, e mostraram-se susceptíveis ao vírus da rubéola, no período pré-vacinal 26,1% (767/2.939, IC95%:24,5% – 27,7%) gestantes e no pós-vacinal 14,6% (629/4.297, IC95%:13,6% – 15,7%), conforme mostra a Tabela 8.

O teste estatístico evidenciou diferença significativa entre as frequências dos anticorpos IgG investigados nos períodos pré e pós-vacinal ($\chi^2=146.4$, $p<0.0001$). O mesmo padrão foi observado para os anticorpos IgM ($\chi^2=229.7$, $p<0.0001$).

Tabela 8 – Frequência de anticorpos IgM e IgG do VR, segundo a faixa etária, em gestantes atendidas na SAMAM/IEC/SVS/MS, nos períodos pré e pós-vacinal.

Faixa Etária (anos)	n	IgG positivo		IgG negativo		IgM positivo		IgM negativo	
		Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%	Nº casos	%
Período Pré-vacinal									
12 – 19	524	348	66,4	176	33,6	72	13,7	452	90,8
20 – 29	1.721	1.268	73,7	453	26,3	159	9,2	1.562	94,4
30 – 39	576	469	81,4	107	18,6	32	5,6	544	96,9
40 – 49	32	26	81,3	6	18,7	1	3,1	31	100,0
≥ 50	4	3	75,0	1	25,0	-	-	4	90,2
Ignorado	82	58	70,7	24	29,3	8	9,8	74	90,7
Total	2.939	2.172	73,9	767	26,1	272	9,3	2.667	90,7
Período Pós-vacinal									
12 – 19	1.225	1.024	83,6	201	16,4	21	1,7	1.204	98,3
20 – 29	2.307	1.965	85,2	342	14,8	38	1,6	2.269	98,4
30 – 39	646	582	90,1	64	9,9	7	1,1	639	98,9
40 – 49	37	32	86,5	5	13,5	-	-	37	100,0
≥ 50	1	1	100,0	-	-	-	-	1	100,0
Ignorado	81	64	79,0	17	21,0	1	1,2	80	98,8
Total	4.297	3.668	85,4	629	14,6	67	1,6	4.230	98,4

Nota: Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

Entre as gestantes que contraíram a Rubéola (IgM positivo) detectadas nesse estudo, em todas as faixas etárias conhecidas, a idade gestacional ≤ 12 semanas predominou em ambos os períodos pré e pós-vacinal.

A faixa etária de 20 a 29 anos foi a mais atingida, em 34,6% (94/272) das gestantes no período pré-vacinal e em 29,9% (20/67) no pós-vacinal, como demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9 – Frequência de IgM positivo para o vírus da rubéola em gestantes, segundo idade gestacional e faixa etária, nos períodos pré e pós-vacinal.

Faixa Etária (anos)	Idade Gestacional (em semanas)	Período Pré-vacinal		Período Pós-vacinal	
		IgM positivo	%	IgM positivo	%
13 - 19	≤ 12	41	15,1	14	20,9
	13 - 16	15	5,5	4	6,0
	17 - 20	6	2,2	2	3,0
	≥ 21	10	3,7	1	1,5
20 - 29	≤ 12	94	34,6	20	29,9
	13 - 16	25	9,2	5	7,5
	17 - 20	19	7,0	2	3,0
	≥ 21	21	7,7	11	16,4
30 - 39	≤ 12	16	5,9	4	6,0
	13 - 16	8	3,0	1	1,5
	17 - 20	5	1,8	1	1,5
	≥ 21	4	1,5	1	1,5
Ignorado	≤ 12	4	1,5	-	-
	13 - 16	-	-	-	-
	17 - 20	1	0,4	1	1,5
	≥ 21	3	1,1	-	-
Total		272	100,0	67	100,0

Nota: Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

A Tabela 10 mostra que entre as gestantes, no período pré-vacinal, 14,3% (39/272) estavam assintomáticas e no período pós-vacinal 46,3% (31/67) não relataram sintomas referentes à doença. Estatisticamente houve diferença entre os sintomáticos e assintomáticos nos períodos estudados.

Tabela 10 – Distribuição de gestantes IgM positivo, sintomáticas e assintomáticas, atendidas na SAMAM/IEC/SVS/MS, nos períodos pré e pós-vacinal.

Gestantes	Período Pré-vacinal		Período Pós-vacinal	
	n	%	n	%
Sintomáticas	233	85,7	36	53,7
Assintomáticas	39	14,3	31	46,3
Total	272	100,0	67	100,0

Nota: $\chi^2=31.5$, $p<0.0001$. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

Conforme apresentado na Tabela 11, entre os menores de um ano com sorologia IgM positiva, observou-se que catarata, cardiopatia e a associação catarata e cardiopatia, foram as manifestações clínicas que mais predominaram no período pré-vacinal com 11,5% (6/52) 9,6% (5/52) e 9,6% (5/52) respectivamente. No período pós-vacinal, a cardiopatia foi a manifestação mais evidente, com 26,7% (4/15) dos casos. O estudo detectou que 28,8% (15/52) e 33,3% (5/15) dos menores de um ano estavam assintomáticos nos períodos pré e pós-vacinal, respectivamente.

Ao compararmos o número de casos de SRC entre os períodos investigados observou-se que houve diferença significativa ($\chi^2=15.5$, $p<0,0001$).

Tabela 11 – Distribuição de manifestações clínicas em menores de ano de idade, sugestivo de infecção congênita, soropositivo para IgM para o vírus da rubéola, nos períodos pré e pós-vacinal.

(continua)

Manifestações Clínicas	Período Pré-vacinal		Período Pós-vacinal	
	IgM +	%	IgM+	%
Cardiopatia + Catarata + Hepatoesplenomegalia	1	1,9	-	-
Cardiopatia	5	9,6	4	26,7
Cardiopatia + Catarata	5	9,6	-	-
Cardiopatia + Catarata + Retardo Neuropsicomotor + Retardamento mental	1	1,9	-	-
Catarata	6	11,5	-	-
Catarata + Esplenomegalia	-	-	1	6,7
Catarata + Hepatoesplenomegalia + Icterícia	1	1,9	-	-
Esplenomegalia + Cardiopatia	1	1,9	-	-
Hepatoesplenomegalia + Cardiopatia	1	1,9	-	-
Hepatoesplenomegalia + Enfartamento Ganglionar	1	1,9	-	-
Hepatoesplenomegalia + Exantema	1	1,9	-	-
Hepatomegalia	2	3,8	-	-

Tabela 11 – Distribuição de manifestações clínicas em menores de ano de idade, sugestivo de infecção congênita, soropositivo para IgM para o vírus da rubéola, nos períodos pré e pós-vacinal.

Manifestações Clínicas	(conclusão)			
	Período Pré-vacinal		Período Pós-vacinal	
	IgM +	%	IgM+	%
Hepatoesplenomegalia	-	-	1	6,7
Hepatomegalia + Catarata	1	1,9	-	-
Hepatoesplenomegalia + catarata	1	1,9	-	-
Hepatomegalia + Retardamento mental + Febre	-	-	1	6,7
Icterícia + Hepatomegalia + Petéquias	1	1,9	-	-
Icterícia	2	3,8	-	-
Icterícia + Cardiopatia	1	1,9	-	-
Icterícia + Hepatoesplenomegalia	1	1,9	1	6,7
Microcefalia	2	3,8	-	-
Microcefalia + Cardiopatia	-	-	1	6,7
Microcefalia + Cardiopatia + Catarata	-	-	1	6,7
Retardamento mental + Retardo Neuropsicomotor	1	1,9	-	-
Retardamento mental + Retardo Neuropsicomotor + Hepatoesplenomegalia	1	1,9	-	-
Retardo Neuropsicomotor	1	1,9	-	-
Assintomático	15	28,8	5	33,3
Total	52	100,0	15	100,0

Nota: Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento. Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS

A distribuição geográfica dos casos de rubéola por mesorregião mostrou que a doença, concentrou-se na mesorregião metropolitana, tanto no período pré, como no pós-vacinal.

Quando comparamos as ocorrências de infecções entre os períodos investigados, observamos que houve diferença significativa em

todas as mesorregiões paraense, exceto na mesorregião do Marajó, conforme representado na Figura 9.

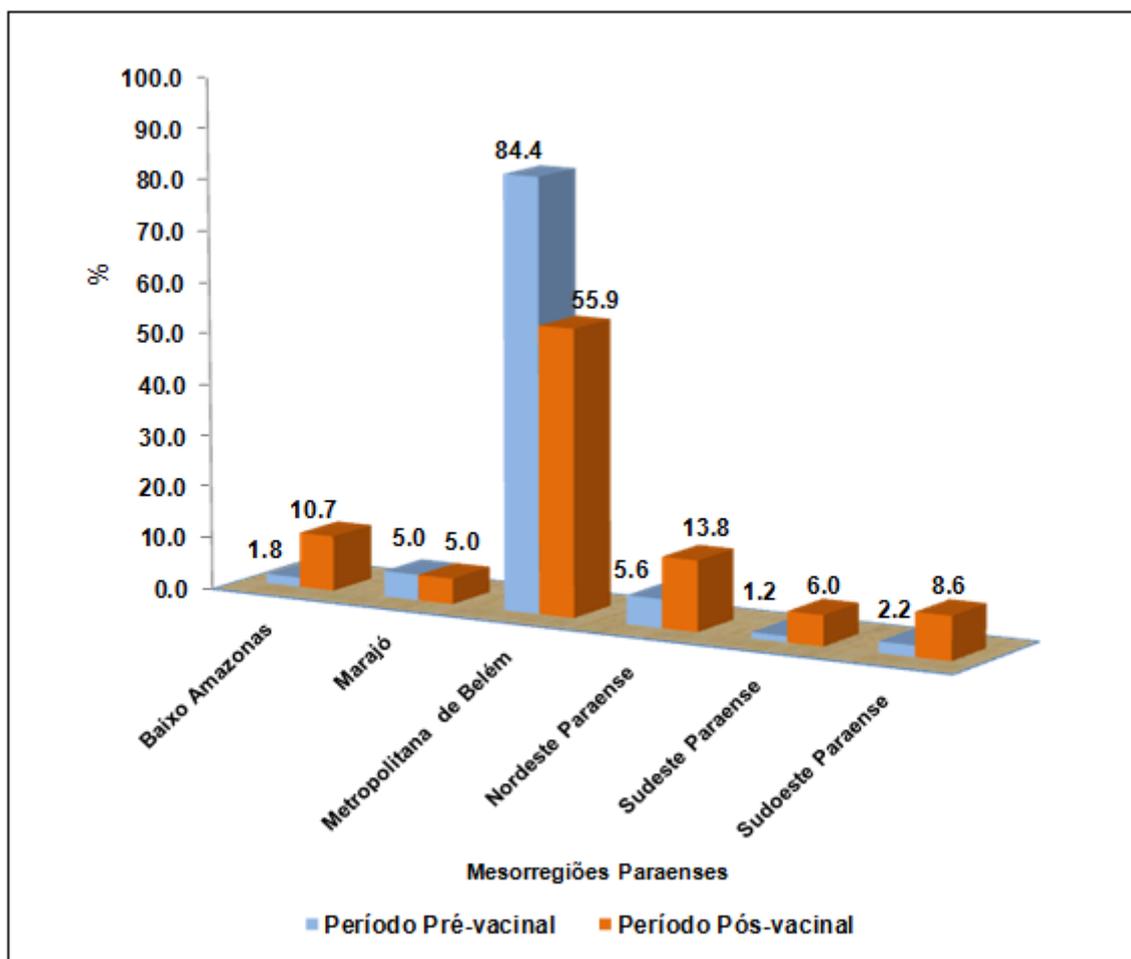


Figura 9 – Distribuição dos casos de Rubéola sorodagnosticados na SAMAM/IEC/SVS/MS, por mesorregiões do estado do Pará, nos períodos pré e pós-vacinal.

Nota: Baixo Amazonas: $\chi^2=103.775$, $p<0.0001$; Marajó: $\chi^2=0.003$, $p>0.05$; Metropolitana de Belém: $\chi^2=28.973$, $p<0.0001$; Nordeste paraense: $\chi^2=40.043$, $p<0.0001$; Sudeste paraense: $\chi^2=59.750$, $p<0.0001$; Sudoeste Paraense: $\chi^2= 56.479$, $p<0.0001$. (Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS).

A Figura 10 apresenta a distribuição anual dos casos positivos para rubéola no período estudado. Verificou-se que no período pré-vacinal ocorreu aumento do número de casos em 1994, 1997 e 1999, com 566, 454 e 947

casos respectivamente. No período pós-vacinal observou-se discreta elevação em 2002.

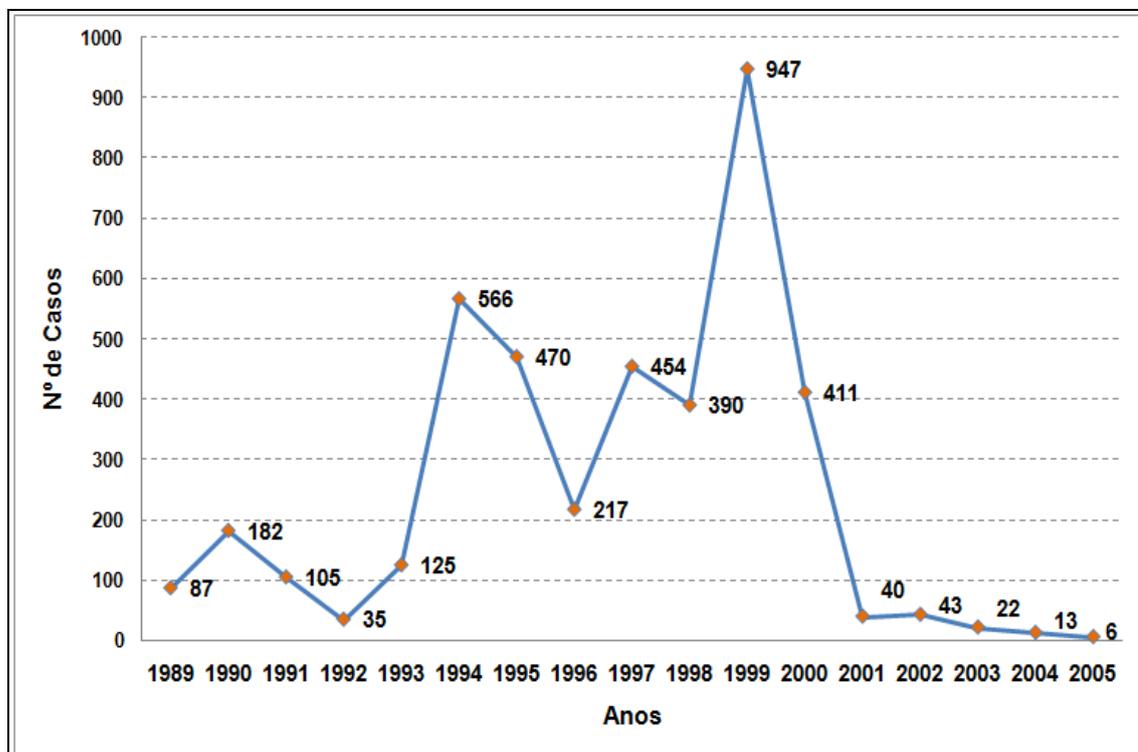


Figura 10 – Casos de Rubéola diagnosticados na SAMAM/IEC/SVS/MS, 1989 – 2005 (Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS).

A média mensal do número de casos de rubéola, diagnosticados na SAMAM/IEC/SVS/MS mostrou que no período pré-vacinal, nos meses de setembro (39,4), outubro (38,2) e novembro (37,1) houve maior ocorrência de casos. No período pós-vacinal, as maiores médias de ocorrências foram nos meses de janeiro (9,5), fevereiro (10,3) e julho (10,0) representados graficamente na Figura 11.

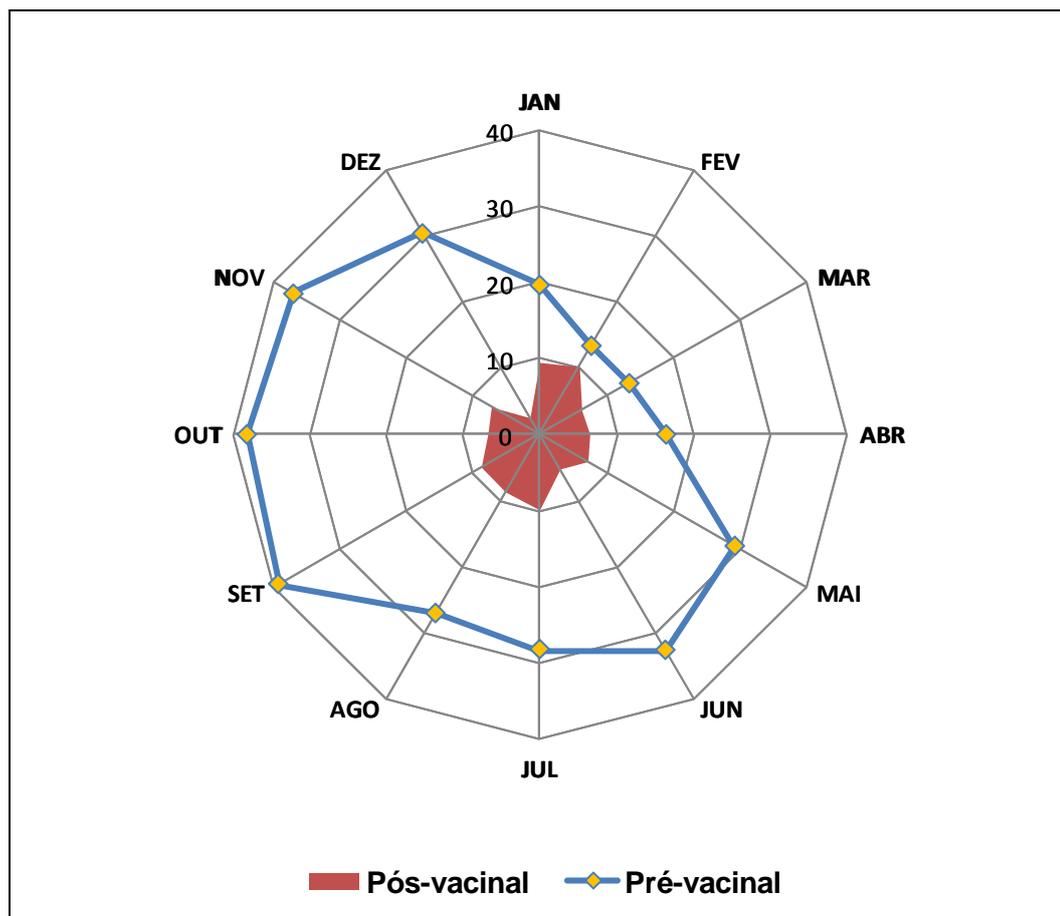


Figura 11 – Média mensal dos casos de Rubéola, diagnosticados na SAMAM/IEC/SVS/MS, nos períodos pré e pós-vacinal (Fonte: SAMAM/IEC/SVS/MS)

A Figura 12 mostra a distribuição dos casos de Rubéola, por município, atendidos na SAMAM/IEC/SVS/MS no período pré-vacinal. Observou-se que 41 municípios apresentaram entre 1 a 29 casos; 11 com ≥ 30 casos e em 50 municípios as amostras foram descartados para Rubéola. Não enviaram amostras neste período, 41 municípios.

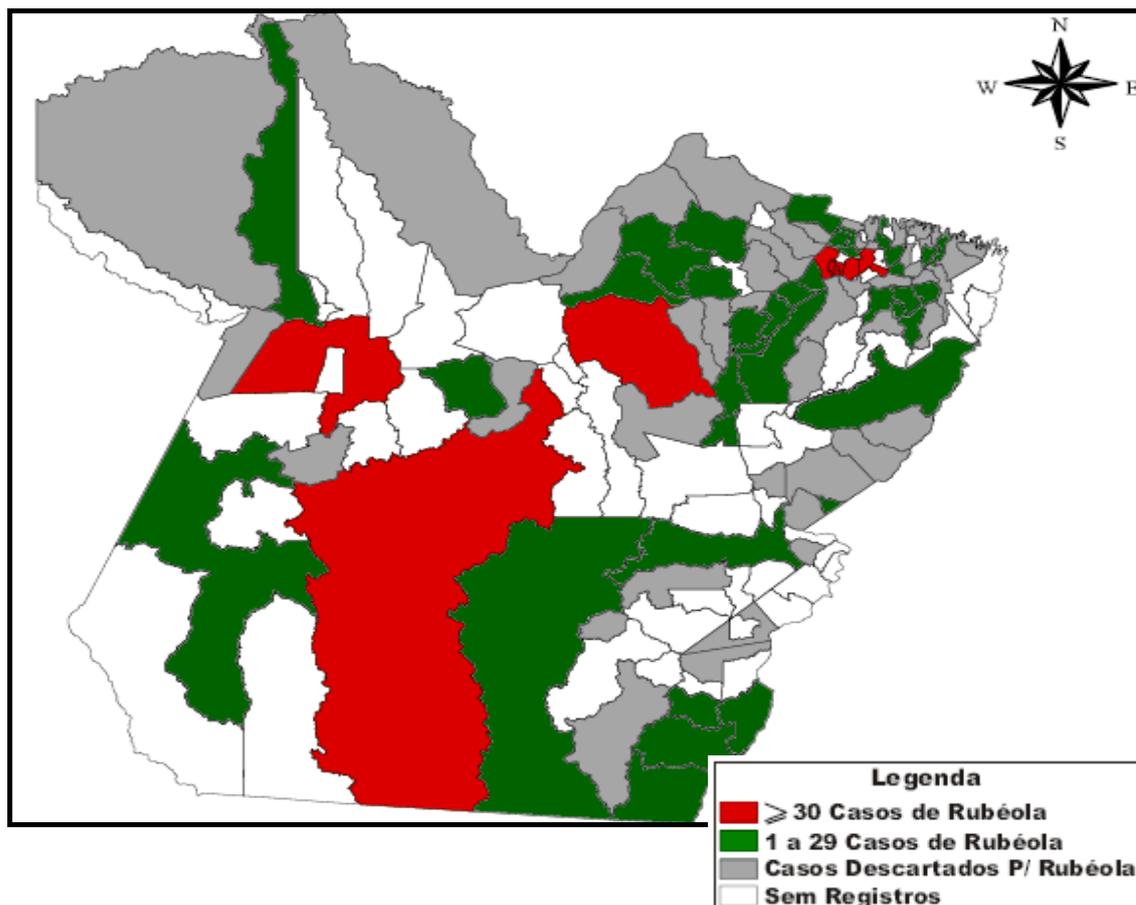


Figura 12 – Distribuição dos casos de Rubéola, por município, atendidos na SAMAM/IEC/SVS/MS, no período pré-vacinal (Fonte: LabGeo/IEC/SVS/MS; SAMAM/IEC/SVS/MS).

A Figura 13 demonstra a distribuição dos casos de Rubéola, por município, atendidos na SAMAM/IEC/SVS/MS, no período pós-vacinal. Observou-se que 47 municípios apresentaram entre 1 a 29 casos, 2 com ≥ 30 casos, em 75 municípios as amostras foram descartadas para Rubéola e 19 municípios não enviaram amostras neste período.

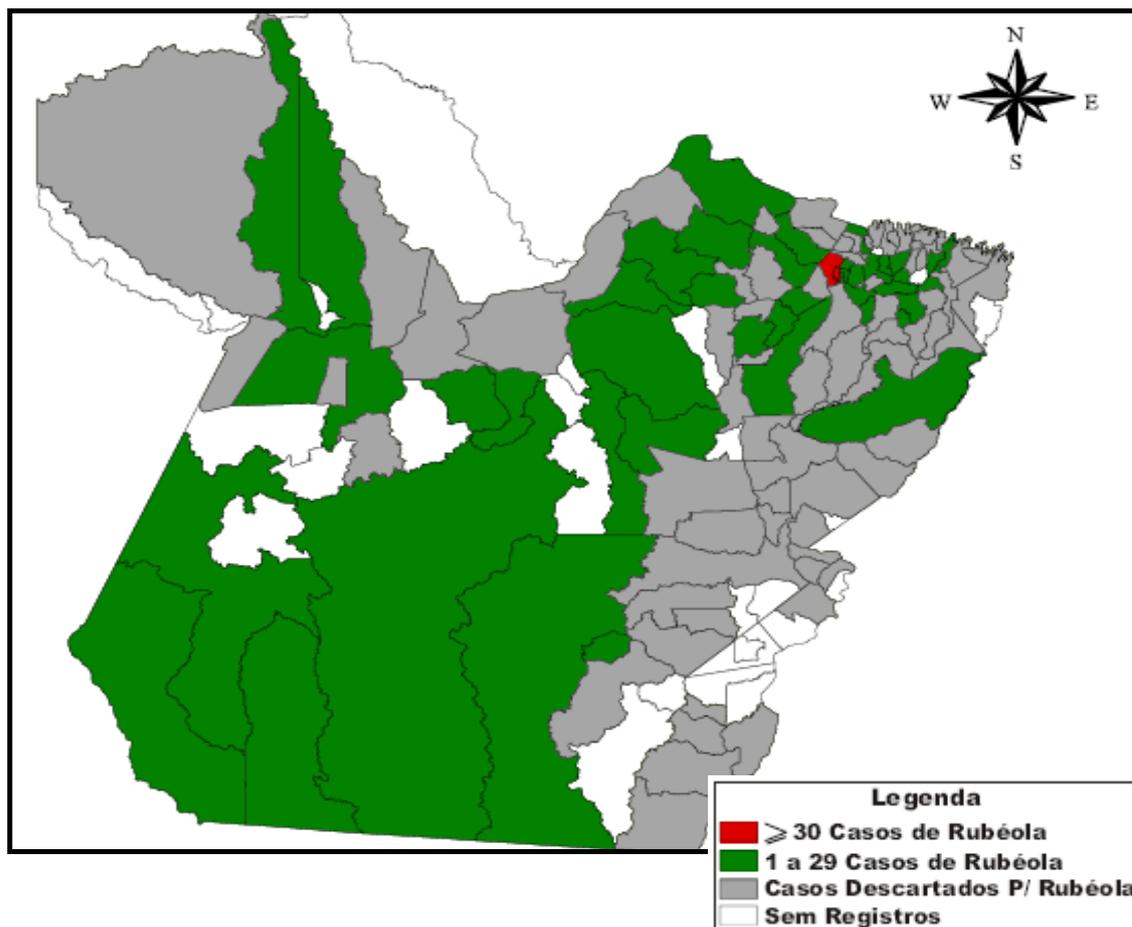


Figura 13 – Distribuição dos casos de Rubéola, por município, atendidos na SAMAM/IEC/SVS/MS, no período pós-vacinal (Fonte: LabGeo/IEC/SVS/MS; SAMAM/IEC/SVS/MS)

5 DISCUSSÃO

Com o propósito de analisar o perfil soropidemiológico da Rubéola, de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas, atendidos na Seção de Meio Ambiente, no período pré-vacinal, compreendido entre janeiro de 1989 a dezembro de 1999, e pós-vacinal, de janeiro de 2000 a dezembro de 2005, foram selecionadas e avaliadas 34.221 amostras do banco de dados da instituição.

Considerou-se susceptíveis à Rubéola os indivíduos que no exame sorológico, não apresentaram qualquer sinal da presença de anticorpos específicos IgG(-) e imunes, aqueles com anticorpos dirigidos contra o vírus causador dessa enfermidade IgG(+). Os que apresentaram presença de anticorpos IgM(+) isoladamente ou com a presença de IgG(+), foram considerados com infecção recente pelo VR.

Observou-se que tanto no período pré, como no pós-vacinal houve prevalência do sexo feminino entre os atendidos, levando em consideração serem as mulheres quem mais procuram os serviços de saúde até mesmo pelo motivo do exame de pré-natal. Resultados semelhantes a esses foram encontrados por Fernandez *et al.*, em 2004, em estudo sorológico sobre rubéola realizado em Natal-RN.

Em ambos os períodos a maior frequência na distribuição da população estudada foi entre os homens na faixa etária de 1 a 11 anos e entre as mulheres as que se encontravam na faixa etária de 20 a 29 anos.

O perfil da clientela referenciada para diagnóstico era diversificado, constituindo-se de pessoas assintomáticas, sintomáticas, portadores de doença congênita, de SIDA, os que haviam tido contato com doenças exantemáticas,

filhos de mulheres vacinadas inadvertidamente contra a rubéola, pessoas que haviam recebido transfusões sanguíneas, transplantados e hemodialisados, para investigação do estado imunológico. Em ambos os períodos analisados, os pacientes sintomáticos foram os mais referenciados ao laboratório do IEC/SVS/MS, a semelhança do encontrado em estudo realizado em Belém do Pará por Macedo e Ishak em 1986.

Ao analisar os anticorpos do período estudado observamos que 57,1% das amostras testadas pertenciam a indivíduos imunes ao patógeno; 30,9% ainda não haviam sido expostos e em 12,0%, foi detectada presença de anticorpos da classe IgM(+) específicos para o vírus isoladamente ou em associação com anticorpos da classe IgG(+), sugestiva de infecção recente. Esse perfil demonstra que aproximadamente a metade da população estudada ainda encontrava-se suscetível. Entretanto, se compararmos os dois períodos, no pré-vacinal a frequência de indivíduos imunes era menor que no período pós-vacinal mostrando a eficácia da vacina, a redução de suscetíveis e infectados. Estudo de Segatto *et al*, em 2005, descreveu o impacto das campanhas de vacinação na eliminação da rubéola, no Brasil chegando a semelhante conclusão.

Os principais sinais e sintomas detectados na amostra referenciada (linfadenopatia, artralgia, exantema e febre), estavam de acordo com a definição de casos suspeitos para doenças exantemáticas, incluindo a Rubéola, preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (2003b).

No período pré-vacinal a linfadenopatia apresentou o maior percentual entre os infectados (38,4%). Esse resultado foi inferior ao encontrado por Oliveira *et al.*, em Niterói, RJ/Brasil, em 2001, mostrando que a

típica linfadenopatia pós-auricular e suboccipital foi observada em 59,1% dos casos, confirmados laboratorialmente como rubéola.

No período pós-vacinal a artralgia apresentou maior representatividade em relação aos demais sintomas com 11,3%. Esse resultado foi superior ao encontrado na investigação de um surto no município de São José do Rio Preto com 6,8% (Brasil, 2004c). Não é possível afirmar que a artralgia seja evento adverso pós-vacinal ou sintoma da Rubéola, pois não possuímos dados suficientes que nos permitam analisar essa hipótese, contudo, estudo realizado por Hinman *et al.*, 1998, em adultos e adolescentes do sexo feminino, mostraram 25,0% de artralgias e 10,0% de artrites, em que os sintomas iniciaram uma a três semanas após a vacinação e persistiram entre um dia a três semanas.

Ao compararmos os critérios de atendimento no período pré para o pós-vacinal, verificamos que estatisticamente houve significância entre os sintomáticos, portadores de doenças congênitas e contato com doenças exantemáticas, o que não ocorreu com os assintomáticos confirmando a teoria de Diniz e Ramos, em 2002 quando relataram que a infecção pelo VR, é subclínica em 25% a 50% dos casos, deixando a preocupação quanto à disseminação em gestantes suscetíveis.

A análise da taxa de soropositividade em relação a idade detectou que os mais acometidos pela infecção pelo VR foram as crianças entre 1 a 11 anos no período pré-vacinal em ambos os sexos. No período pós-vacinal entre os meninos essa faixa prevaleceu, porém nas meninas, esse perfil mudou atingindo a faixa etária de 12 a 19 anos, ocorrendo, portanto o deslocamento da faixa etária após a introdução da vacinação com a dupla viral, em 2000, em

crianças de 1 a 11 anos, no estado do Pará. No estudo de De Santis *et al.* em 2006 na Grécia, estratégia semelhante foi utilizada na imunização das crianças, resultando na diminuição da circulação do vírus, porém deslocando a infecção para os adultos jovens. Em 1993 ocorreu um surto de rubéola e como consequência, o nascimento de um grande número de bebês com SRC.

O Presente estudo mostrou que houve aumento dos percentuais de imunidade tanto para o sexo masculino como para o feminino e com isso a suscetibilidade diminuiu em ambos os sexos com diferença significativa entre os períodos. Entretanto, os homens se mostraram mais vulneráveis a doença do que as mulheres, principalmente porque a campanha de vacinação no período pós-vacinal contemplou somente as crianças e mulheres em idade fértil, os homens continuaram suscetíveis. Castillo-Solórzano *et al.*, 2003 relataram que países que buscaram uma estratégia rápida para o controle da rubéola (Costa Rica e Honduras), vacinaram tanto mulheres como homens com idades entre 5 e 39 anos, interrompendo a transmissão do VR. No Brasil, essa estratégia somente foi adotada em 2008.

No período pré-vacinal, os meninos menores de um ano e as mulheres na faixa etária de 20 a 29 anos apresentaram maior prevalência de anticorpos IgG positivo em relação as demais faixas etárias. Nos menores de um ano, essa elevação pode ser atribuída em sua maioria a anticorpos de origem materna, visto que as mulheres na idade reprodutiva também apresentaram elevado percentuais de IgG positivo.

As amostras desses menores não foram acompanhadas segundo orientações do CDC (2001a), corroboradas pelo estudo de Plotkin & Reef (2004), onde os anticorpos maternos da classe IgG, podem ser transferidos

passivamente ao feto por meio da placenta e não sendo possível diferenciar os anticorpos maternos daqueles produzidos pelo próprio feto, quando infectado intra-útero. Como a meia-vida dos anticorpos IgG maternos transferidos passivamente é estimada, em aproximadamente um mês, a persistência dos níveis de anticorpos IgG, detectados ao nascimento, é altamente sugestiva de infecção intra-uterina, portanto é recomendado coletar uma segunda amostra após três meses. Coletada a segunda amostra, se houver manutenção do título de IgG este é confirmado, porém se houver queda acentuada do título de IgG, este será descartado. Nossos achados foram semelhantes aos encontrados por Macedo e Ishak em 1986 e inferiores ao encontrado por Valensin *et al.*, em 1988.

Neste mesmo período observamos que tanto nos meninos quanto nas meninas ocorreu maior suscetibilidade na faixa etária de 1 a 11 anos, explicando o porquê das crianças serem alvo da infecção pelo VR, demonstrando a necessidade de controle dessa patologia, com definição da faixa etária nas campanhas de vacinação em massa. Concordando com o estudo de Sant'Anna *et al.*, em 2006, os quais demonstraram que no período pré-vacinal, a idade média para infecção da rubéola ficava entre 5 e 9 anos, na qual, 50% dos indivíduos encontravam-se naturalmente imunizados. A partir daí, a proporção de pessoas imunes elevava-se progressivamente até estabilizar-se em cerca de 85%, na terceira década de vida.

No período pós-vacinal a maior taxa da presença de anticorpos IgG foi na faixa etária de 1 a 11 anos para o sexo masculino, porém no sexo feminino a prevalência de anticorpos foi na faixa etária de 20 a 29 anos. No mesmo período verificou-se que a maior frequência de susceptíveis estava

entre os menores de um ano, tanto no sexo masculino quanto no feminino, demonstrando que ainda existe um percentual de mulheres em idade fértil suscetíveis. Os achados de Fonseca et al., em 1999, em Natal, também revelaram uma parcela significativa de mulheres suscetíveis em idade fértil, revelando o risco de infecção congênita por este patógeno.

A frequência da soroprevalência de anticorpos IgG na população geral do estudo mostrou que no período pré-vacinal a imunidade ainda não garantia proteção a comunidade e ainda existia muitos suscetíveis. Após a introdução das vacinas dupla e tríplice viral, esse perfil mudou significativamente, aumentando o número de imunes e reduzindo os suscetíveis.

Quando consideramos apenas as mulheres em idade fértil, constatou-se que no período pré-vacinal os percentuais médios de mulheres imunes foram de 78,3% e de suscetíveis 21,7%. No período pós-vacinal 84,4% eram imunes e 15,6% suscetíveis. Estudo de Fernandez *et al.* em 2004 em Natal-RN, revelou imunidade de 65,6% e suscetibilidade de 34,4%. Outro estudo realizado também em Natal, por Fonseca, em 1999 revelou um índice de suscetibilidade a rubéola de 27,0% em um grupo de mulheres gestantes. No Rio de Janeiro, Schatzmaryr e Mesquita, em 1997, encontraram índice de suscetibilidade de 20,0% e Estrela, (1974) em Porto Alegre registrou 19,0% de suscetibilidade.

O padrão de distribuição de imunidade na faixa etária de 12 a 49 anos ainda não é o suficiente para evitar ocorrência de infecções congênitas pelo VR, visto que as taxas apresentadas são heterogêneas e a proporção de mulheres imunes aumenta progressivamente com o aumento da idade. Resultados

semelhantes foram relatados por Souza *et al.*, 1997, em sua pesquisa mostrando que a imunidade natural é adquirida no decorrer dos anos, portanto quanto maior a idade, maior probabilidade de já ter tido contato com o VR.

A gravidez não agrava o quadro clínico da rubéola, e muitas gestantes nem mesmo tem conhecimento de estar contraindo a infecção, visto que é uma patologia muitas vezes subclínica. Por esse motivo, é muito importante que antes de engravidar, a mulher tenha consciência de ter sido imunizada, uma vez que não existe tratamento para evitar o dano no recém-nascido. Contrair a infecção durante a gravidez pode gerar fatores de instabilidade emocional, além de constante preocupação em relação à saúde do bebê, que corre o risco de abortamento, natimortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas.

A idade média das gestantes desse estudo no período pré-vacinal foi de 25 anos e no pós-vacinal 23,4 anos, a soropositividade da infecção pelo VR (IGM+) mostrou um deslocamento da idade média da doença de um período para outro. Entre as faixas etárias estratificadas em nosso estudo verificamos que a faixa etária de 30 a 39 anos, no período pré-vacinal e 40 a 49 anos no pós-vacinal foram as mais imunes (IgG positiva) com 81,4% e 86,5% respectivamente. Esses resultados foram inferiores ao encontrados por Steibel *et al.* (2007), ao estudar a prevalência de IgG em gestantes em Porto Alegre com frequência de 97,0%.

Quanto à suscetibilidade, verificou-se que 26,1% e 14,6% das gestantes, nos períodos pré e pós-vacinal, respectivamente, ainda eram suscetíveis a rubéola. A maior prevalência de IgG negativa ocorreu entre as gestantes na faixa etária dos 12 aos 29 anos nos dois períodos, indicando que

esses grupos são de risco para contrair a infecção pelo VR. Autores como Barros *et al.* (2001) no município de S. Paulo encontraram taxas maiores de suscetibilidade (28,2% e 25%).

Entre as faixas etárias estratificadas, observou-se que em todas as faixas foram registrados diferenças significativas em relação a prevalência de anticorpos IgG e IgM entre os período investigados.

Na distribuição dos casos de infecção pelo vírus da rubéola em gestantes, por faixa etária e idade gestacional, verificou-se que a faixa etária de 20 a 29 anos, no período gestacional de ≤ 12 semanas foi a mais acometida tanto no período pré como pós-vacinal com 34,6% e 29,9% respectivamente, um risco significativo para a ocorrência da SRC. Os resultados de Barros *et al.* (2001) foram maiores, pois apontaram uma taxa de 47,6% das gestantes suscetíveis que apresentavam idade gestacional abaixo de 17 semanas. Esse percentual é considerado alto pela WHO (2000). Miller *et al.* (1982) descreveram que a infecção fetal atinge 81,0% das crianças expostas no primeiro trimestre da gestação (0 a 12 semanas de gravidez), no segundo trimestre a taxa de infecção fetal decresce para 67,0% (13^a a 14^a semanas) e que o risco de abortamento espontâneo é 50,0% maior quando a exposição ocorre no primeiro trimestre.

Não foi possível investigar se no período pós-vacinal, algumas dessas gestantes teriam recebido vacina dupla viral sem saber de seu estado gravídico, ou se teriam engravidado antes de 30 dias do recebimento da mesma, pela ausência dessas informações no banco de dados. Estas gestantes não foram acompanhadas para saber sobre o estado de nascimento das crianças. No estudo de Miller *et al.* (1982) foram encontrados 16 casos até

a 12^a semana, das quais 94,0% optaram pela interrupção da gestação. O mesmo estudo mostrou que ocorreram defeitos congênitos em todas as crianças infectadas antes da 11^a semana (principalmente cardiopatia e surdez) e em 35,0% das infectadas entre a 13^a e a 16^a semana (somente a surdez). Não foram detectados defeitos imputáveis à rubéola após 16^a semana.

No Brasil, o aborto é permitido, somente em caso de estupro ou perigo de morte materna. A ocorrência da infecção durante a gravidez é um fator preocupante, devido a possibilidade da infecção fetal, tendo como consequência o surgimento da SRC. A melhor maneira de prevenir esses transtornos é através da imunização precoce, isto é, na infância e na adolescência, evitando, portanto, a possibilidade da infecção na idade de procriação e conseqüentemente a infecção fetal.

Nesse estudo foram registradas como assintomáticas no período pré-vacinal 14,3% do total de 272 gestantes infectadas pelo VR, e no período pós-vacinal 46,3% das 67 gestantes infectadas. Estudo de Chantler *et al.*, em 2001, demonstrou que em 25,0% a 50,0% dos casos, as formas assintomáticas da Rubéola dificultaram a suspeita clínica e o diagnóstico, teve que ser necessariamente laboratorial.

Miller *et al* em 1982, levantou a hipótese de que a Rubéola assintomática pode não levar a infecção fetal. O que é bastante controverso.

A IgM positiva, é o grande problema do perfil sorológico no pré-natal pois, apesar de poder significar uma infecção recente assintomática, pode significar uma reinfecção, um falso-positivo da análise laboratorial, pode ser uma reação cruzada por outros agentes ou apenas persistência prolongada de sua positividade. É necessário uma investigação para o esclarecimento dessa

situação, através de uma anamnese bem elaborada, em busca de quadro clínico sugestivo ou contato com pessoa infectada; sorologia realizada em pré-natal anterior demonstrando imunidade prévia e eventualmente até história de vacinação recente contra rubéola. Sugere-se repetir a sorologia em 2 a 3 semanas após a primeira coleta, para observar o comportamento dos títulos de IgG, permitindo identificar a presença de infecção aguda quando estes títulos são ascendentes. A pesquisa de Avidéz de IgG quando baixa também poderia indicar uma infecção recente, assim como a pesquisa de outros agentes etiológicos, que pudessem estar interferindo nos resultados sorológicos.

Todas as alternativas são importantes para o esclarecimento real do diagnóstico, pois a hipótese de transmissão vertical no primeiro trimestre tem um impacto muito importante para o aconselhamento do casal, que em vista das altas taxas de transmissão, pode optar ou não pela interrupção da gestação, não arriscando a chegada de um ser com riscos de malformações. Segundo Monteleone (1997), os riscos de malformações após a infecção por rubéola no primeiro trimestre variam entre 7,4% a 28,0% e evidências recentes registradas pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2007c) refere que em situações de surto, o risco de ocorrência da SRC em recém-nascidos de mulheres expostas ao vírus durante o período gestacional é de 4,3 casos por 1.000 nascidos vivos.

Em nosso estudo, os recém-nascidos que apresentaram ao nascimento IgM positiva, não puderam ser relacionados com a mãe, por ser um estudo de banco de dados que não permitiu correlacionar mãe-filho, apesar de que, na rotina da instituição em todo RN suspeito de infecção congênita, também era coletado o soro da mãe.

Ao relacionarmos as manifestações clínicas em menores de um ano e as sorologias com anticorpos IgM positivo, observou-se que no período pré-vacinal, a catarata e a cardiopatia predominaram, sendo identificados 37 casos sugestivos de SRC e 15 indivíduos indicativos de serem portadores de infecção congênita pelo VR. No período pós-vacinal dez casos apresentaram manifestações clínicas sugestivas de SRC, cinco crianças demonstraram serem portadores de infecção congênita, e a manifestação clínica predominante foi a cardiopatia isolada ou em associação com a catarata. Houve concordância com o estudo de Gregg (1941), que em seu trabalho clássico citou que os defeitos mais freqüentes foram as malformações cardíacas, alterações oculares e auditivas associadas ou não ao retardo mental e a microcefalia. No entanto, em nosso estudo não foi identificado deficiência auditiva, isso pode ser explicado pelo fato de ser uma manifestação tardia. De acordo com Tonelli & Freire (2000) podem surgir após o segundo ano de vida até a idade escolar da criança apresentando-se isoladamente ou em conjunto com outras doenças.

Várias patologias que afetam o desenvolvimento ou de aparecimento tardio tem sido relacionadas à Rubéola congênita, como diabetes, disfunções tireoidianas, hipertensão arterial, autismo, panencefalite etc., revelando a necessidade de maior conscientização dos profissionais e dos pais, a respeito da importância da avaliação em todos os casos confirmados e suspeitos de rubéola congênita, o mais precocemente possível. Há uma dificuldade de diagnóstico da SRC, pois na maioria das vezes não são identificados, passando despercebidos pelos neonatologistas.

Na distribuição dos casos de Rubéola por mesorregião, dos 17 anos estudados, os quatro primeiros anos (1989,1990,1991,1992), que somam 270

casos de infecção pela rubéola, não entraram em nossa análise pela ausência da informação sobre o município de residência no banco de dados. Entretanto, nos demais anos foi observado que, tanto no período pré como no pós-vacinal, os casos se concentraram na mesorregião metropolitana de Belém, com redução significativa da infecção no período pós-vacinal, o que não ocorreu nas demais mesorregiões, observou-se que o período pós-vacinal registrou maior ocorrência da infecção pela rubéola em relação ao período pré-vacinal.

Vários fatores contribuíram para esse resultado: a) a doença até o ano de 1995, não era de notificação compulsória, ocorrendo de forma endêmica e natural sem que fosse registrada; b) a vacina existente estava restrita a instituições particulares, e no interior do estado não havia acesso a esse tipo de imunização; c) por ser tratar de doença benigna da infância, existia uma cultura popular em que, se incentivava os pais a levarem seus filhos para “pegar a doença” quando crianças, formando anticorpos naturais, o que explica certa prevalência de IgG no período pré-vacinal; d) as mulheres que não contraíram a doença na infância ficavam suscetíveis, podendo gerar fetos com malformação congênitas, se fossem infectadas pelo VR durante o período gestacional, como a infecção congênita não era detectada várias crianças nasceram com malformações sem terem sido diagnosticadas, entre elas a surdez, catarata, cardiopatias, etc.

Após a implantação do Programa de Erradicação do Sarampo foi identificada a magnitude da rubéola e sua importância na saúde pública. Em 1996 a doença passou a ser de notificação compulsória, mais ainda ocorriam muitas subnotificações, que paulatinamente foram reduzidas com a criação do SINAN, em 1997, para informatização dos dados; capacitação de profissionais

da área de saúde na identificação de casos e notificação; busca ativa de casos; coleta de material; vacinação de bloqueio e encerramento de casos no sistema de informação mediante o diagnóstico.

Em 1999 foi implementado em todo o país pelo Ministério da Saúde, a vigilância do sarampo e a eliminação da Rubéola/SRC. No estado do Pará fazia parte do Núcleo Estadual de Epidemiologia (NUEPI), o Grupo Tarefa (GT), com o objetivo de monitorar todos os municípios paraenses, a fim de identificar e investigar casos suspeitos, coletar material para diagnóstico precoce, realizar bloqueio vacinal que na época utilizava a vacina monovalente para a rubéola e promover a classificação final dos casos suspeitos da infecção. Por esta razão o interior do estado, mostrou maior freqüência de casos no período pós-vacinal, se comparado ao período pré-vacinal.

A primeira campanha nacional com a vacina dupla viral no estado do Pará ocorreu em 2000, para uma clientela de crianças de 1 a 11 anos de idade. Em 2002 ocorreu a vacinação, também com esta vacina, porém, para mulheres em idade fértil, de 12 a 49 anos. Após essas campanhas e com a vigilância epidemiológica ativa, a infecção pelo vírus da rubéola diminuiu significativamente no estado. É importante ressaltar a ausência de trabalhos científicos publicados nessa área, com dados locais nos últimos dez anos.

Uma série histórica de 1999 a 2005 mostra o comportamento da ocorrência da infecção pelo VR no estado do Pará, supondo que em 1994 e 1999, períodos anteriores a introdução da vacina contra a rubéola, ocorreram surtos da doença. Resultados semelhantes foram encontrado por Souza *et al*, em 1977, na Amazônia Legal.

Com a introdução da vacinação contra a rubéola em 2000, nas crianças de 1 a 11 anos e nas mulheres em idade fértil em 2002, verificou-se redução significativa do número de infectados, segundo estudo realizado pelo GT de Doenças Exantemáticas (Almeida, 2006).

A distribuição média mensal da infecção pelo VR demonstrado nos períodos estudados revelou que, no período pré-vacinal as médias dos casos ocorreram com mais frequência nos meses de setembro, outubro e novembro. Estudo de Souza *et al.*, de 1997 registrou um discreto aumento de pacientes entre julho e outubro de 1997, relatando que na região Amazônica, não são definidas as quatro estações climáticas, predominado o clima quente e úmido o ano inteiro, diferindo portanto das outras regiões. Entretanto, no período pós-vacinal, as médias dos casos permaneceram praticamente semelhantes com pequenos picos nos meses de janeiro, fevereiro e julho decrescendo gradativamente até novembro e bruscamente em dezembro. Foram observadas diferenças sazonais quando comparado ao período pré-vacinal, porém confirmando o estudo de Souza *et al.*(1997) quando diz que a Rubéola na Amazônia é diferente de outras regiões.

A distribuição geográfica dos casos confirmados de Rubéola, no Estado do Pará, por município de residência no período estudado, mostrou que quando comparados os dois períodos observou-se um decréscimo em relação ao número de casos da doença do período pré para o pós-vacinal. Apenas os municípios de Belém e Ananindeua apresentaram 30 ou mais casos, no período pós-vacinal, até mesmo por serem os municípios mais populosos do estado. Neste período verificou-se também um aumento do número de municípios que apresentaram de 1 a 29 casos, demonstrando a importância da atuação da

vigilância epidemiológica das doenças exantemáticas, iniciada no segundo semestre de 1999 com o GT, com o monitoramento da Rubéola por meio de capacitação e supervisão nos municípios; a sensibilização de 281 unidades notificantes do estado, busca ativa nos municípios e fechamento de casos pendentes, a construção de indicadores relacionados ao sistema de informação pelo SINAN e pelo Boletim de Notificação Semanal (BNS), entre outras atividades.

Foi observado durante o trabalho de monitoramento, que muitas amostras foram encaminhadas pelos municípios ao Instituto Evandro Chagas, sem terem sido notificadas ao Estado. Para resgate desses casos, o IEC/SVS/MS passou a informar ao estado, casos de doenças exantemáticas das amostras recebidas dos municípios, para cruzamento das informações paralelamente ao SINAN, por meio do Sistema de Informação das Doenças Exantemáticas (SIDE).

Segundo o Informe Epidemiológico do SUS (Pará, 2009), o percentual de municípios silenciosos, foi o menor dos últimos quatro anos, atingindo 47,5% de municípios notificantes. O estado do Pará ainda precisa ser sensibilizado quanto à notificação da rubéola para se ter um diagnóstico real do perfil epidemiológico da referida patologia, pois assim podemos avaliar melhor e descrever com precisão a real situação do estado para o processo de erradicação.

A frequência da soroprevalência de anticorpos IgG na população geral do estudo mostrou que no período pré-vacinal a imunidade ainda não garantia proteção a comunidade e ainda existia muitos suscetíveis. Após a introdução das vacinas dupla e tríplice viral, esse perfil mudou significativamente, aumentando o número de imunes e reduzindo os suscetíveis, em consequência das medidas e intervenções da vigilância epidemiológica adotada nos estados e o compromisso de erradicar a doença

no Brasil, seguindo o exemplo de outros países. Com a introdução das campanhas de vacinação, verificou-se uma redução significativa do número de casos da infecção pelo VR, entre os períodos pré e pós-vacinal. Estes resultados corroboram o que foi descrito por Segatto *et al.*, em 2005, que demonstrou o impacto das campanhas de vacinação na eliminação da Rubéola e na Síndrome da Rubéola Congênita, no Brasil, entre 1997 e 2005. Entretanto, no presente estudo a diferença do perfil soropidemiológico de uma população antes da vacina e outra depois do início da era vacinal, não garantiu que surtos ocorressem no estado, o que de fato aconteceu no ano de 2008, em quatro municípios do estado do Pará (Pará, 2009).

Passaram-se nove anos da implantação da vacina contra a rubéola no estado do Pará, porém, ainda persiste a necessidade de se aumentar as coberturas vacinais. Segundo o Informe Epidemiológico do SUS (Pará, 2009), a cobertura da vacina tríplice viral em crianças de um ano foi apenas 59,45% em 2008, possibilitando a permanência de bolsões de suscetíveis. A campanha de vacinação contra a rubéola no estado do Pará em 2008 precisou ser prorrogada para atingir a meta esperada, mostrando o desinteresse e a falta de informação da população. Tal fato deve ser analisado no sentido de se reorganizar novas estratégias de conscientização da população mostrando a gravidade e a responsabilidade de se colocar no mundo, crianças portadoras de problemas genéticos, gerando elevados custos emocionais, sociais e econômicos à família e ao estado, além de representarem fonte de infecção.

A descrição soropidemiológica proposta por este trabalho mostrou que comparando o período pré-vacinal com o pós-vacinal, abrangendo um período de 17 anos, foi possível detectar o declínio significativo da infecção

pelo VR e em conseqüência a diminuição da SRC, indicando a possibilidade de erradicação. Deve-se manter uma vigilância contínua, visto que os estudos têm mostrado que pode haver reinfecção, apesar da mesma não causar a SRC. O vírus está circulando, pode infectar pessoas suscetíveis e conseqüentemente infectar gestantes suscetíveis e causar a SRC.

Por outro lado, percebe-se que as campanhas de vacinação para a eliminação da Rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita juntamente com a Vigilância epidemiológica, estão contribuindo para a mudança desse perfil, mas ainda há necessidade de coberturas vacinais homogêneas, para se cumprir o acordo de erradicação da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita, até o ano de 2010.

7 CONCLUSÕES

1. O presente estudo detectou soroprevalência de 57,1% para IgG(+), 30,9% para IgG(-) e de 12,0% para IgM(+).
2. Em relação à IgG (+), no período pré-vacinal, o percentual de imunidade variava em decorrência da atuação do vírus selvagem, oscilando entre 54,8% a 39,9%. No período pós-vacinal observou-se tanto a presença do vírus selvagem como a interferência da vacina, aumentando a imunidade de 54,6% em 2000, para 81,7% em 2005.
3. A susceptibilidade no período pré-vacinal variou de 46,1% a 31,1%. Após a implantação da vacina esse percentual reduziu para 18,0%.
4. A infecção pela VR antes da implantação da vacina variou entre 27,6% a 3,5%. No período pós-vacinal, a prevalência foi de 14,3% em 2000 e de 0,3% em 2005.
5. Os pacientes com infecção recente, no período pré-vacinal apresentaram com maior frequência a linfadenopatia e no período pós-vacinal a artralgia.
6. No período anterior a implantação da vacina encontrou-se em 9,3% das gestantes IgM (+), 73,9% IgG (+) e 26,1% IgG (-) para o VR. No período pós-vacinal, 1,6% das gestantes eram IgM (+), 85,4% IgG (+) e 14,6% IgG (-) demonstrando redução de infectadas, aumento da imunidade e redução da susceptibilidade.
7. Quanto aos recém-nascidos, no período pré-vacinal foram registrados 52 casos de infecção congênita, sendo 28,8% assintomáticos. Após a implantação da vacinação contra o VR, o número de infectados reduziu para 15 casos, sendo 33,3% assintomáticos, os demais apresentaram clínica compatível com SRC,

apresentando alterações cardiológicas, alterações oculares, neurológicas e multissistêmicas.

8. A prevalência geral da rubéola detectada nesse estudo mostrou que houve declínio significativo da infecção pelo VR de 17,2% no período pré-vacinal, para 4,0% no pós-vacinal.
9. De modo geral entre os períodos pré e pós-vacinal, a imunidade aumentou de 58,3% para 73,8% e a suscetibilidade declinou de 41,7% para 26,2% respectivamente, comprovando a eficácia da vacina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOUDY, Y., FOGEL, A., BARNEA, B., MENDELSON, E., YOSEF, L., FRANK, T., SHALEV, E. Subclinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. **The Journal of Infection**, **34**: 273-276, 1997.
- ALMEIDA, I.F. **Avaliação do impacto das estratégias de prevenção e controle da rubéola e síndrome da rubéola congênita após a campanha de vacinação das mulheres em idade fértil no Estado do Pará.** [S.l.: s.n.], 2006.
- AYRES, M., AYRES JÚNIOR, M., AYRES, D.L., SANTOS, A.S. **BioEstat 5.0.** aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém, 2007. 364p.
- BALFOUR, H.H., GROTH, K.E., EDELMAN, C., AMREN, D.P., BEST, J.M., BANATVALA, J.E. Rubella viraemia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunisation. **The Lancet**, **1**: 1078-1080, 1981.
- BARCELLOS, C., SANTOS, S. M.; Colocando dados no mapa: A escolha da unidade de agregação e integração de bases de dados em saúde e ambiente através do geoprocessamento. **Informe Epidemiológico do SUS**, **6**: 21-29. 1997.
- BARCELLOS, C., SABROZA, P.C, PEITER, C., ROJAS, L.I. Organização Espacial, Saúde e Qualidade de Vida: Análise Espacial e Uso de Indicadores na Avaliação de Situação de Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS**, **11**: 129-138, 2002.

- BARROS, S.M.O., LACAVA, R.M.V., LIMA, M.B.O. Suscetibilidade à Rubéola entre Gestantes: Prevalência e Intervenções de Enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, **14**: 2001.
- BANATVALA, J.E., BROWN D.W.G. Rubella. **The Lancet**, **363**: 1127-1137, 2004.
- BAR-OZ, B., LEVICHEK, Z., MORETTI, M.E, MAH, C., ANDREOU, S., KOREN, G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. **American Journal of Medical Genetics. Part A**, **130**: 52-54, 2004.
- BECKER, N.G., ROUDERFER, V. Simultaneous control of measles and rubella by multidose vaccination schedules. **Math Biosc**, **131**: 81-102, 1996
- BELESI, N., OLIVEIRA, C.S., ATHAYDE, M.N. Imunizações: aspectos básicos. In: **Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque amazônico**. Leão, R.N.Q. (eds). CEJUP, Universidade do Estado do Pará, 1997. p. 69-89.
- BELLO, C.B. **Epidemiologia da Rubéola no município de São Paulo: 1992 – 2001**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – São Paulo, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2003. 58p.
- BEST, J.M., BANATVALA, J.E., MORGAN-CAPNER, P., MILLER, E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. **British Medical Journal**, **299**: 773-775, 1989.
- BEST, J.M. Rubella vaccines: past, present and future. **Epidemiology and Infection**, **107**: 17-30, 1991.

- BEST, J.M., O`SHEA, S., TIPPLES G., DAVIES, N., AL-KHUSABY, S.M., KRAUSE, A., HESKETH, L.M., JIN, L., ENDERS, G. Interpretation of rubella serology in pregnancy – pitfalls and problems. **British Medical Journal**, **325**: 147-148, 2002.
- BLIGARD, C.A., MILLICAN, L.E. Acute exanthems in children. **Postgraduate Medicine**, **79**:150-167, 1986.
- BODEUS, M., FEYDER, S., GOUBAU, P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. **Clinical and diagnostic virology**, **9**: 9-16, 1998.
- BONER, A., WILMOTT, R.W., DINWIDDIE, R. Desquamative interstitial pneumonia and antigen-antibody complexes in two infants with congenital rubella. **Pediatrics**, **72**: 835-839, 1983.
- BOSMA, T.J., COBERT. K.M., ECKSTEIN, M.B., O`SHEA, S., VIJAYALASKSHMI, P., BANATVALA, J.E., MORTON, K., BEST, J.M. Use of PCR for prenatal and posnatal diagnosis of congenital rubella. **Journal of clinical microbiology**, **33**: 2881-2887, 1995.
- BOTTING, B., JENSEN, P.I. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. **Clinical and Diagnostic Virology**, **8**: 105-111, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.100, de 24 de maio de 1996. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo o território nacional. **Diário Oficial da União** 1996; 12 mai. Brasília, p.61, Seção 1.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos**: Resolução CNS 196/1996. Brasília: MS, 2000. 87 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vacine-se hoje para proteger o filho que você vai ter um dia. **Informe da Atenção Básica, 2**: 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância Epidemiológica**. 5. ed. Brasília: FUNASA; 2002

BRASIL. Ministério da Saúde. Campanha de vacinação contra Rubéola. **Rev. Vacina**, 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Exantemáticas**: manual de vigilância para erradicação do sarampo, controle da Rubéola e eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). 3. ed. Brasília: 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA). **Ficha de Qualificação de Indicadores**. 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 6. ed. Brasília, 2004b. 332 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Surto no município de São José do Rio Preto, São Paulo**. 2004c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação**: Programa Nacional de Imunização. Brasília, 2005.

BRASIL. Secretaria de Vigilância à Saúde. **Introdução**. [online]. [citado 07 fev 2006]. Disponível em http://cnes.datasus.gov.br/Info_Introducao.asp.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Pós-vacinação**. Brasília, 2007a.

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Tópicos de Saúde - R: rubéola**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=22343>. Acesso em: 31/01/2007b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Rubéola**. Disponível em: <<http://www.iec.pa.gov.br/rubeola.htm>>. Acesso em: 26/05/2007c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual técnico operacional: campanha nacional de vacinação para eliminação da Rubéola no Brasil, 2008**. Brasília, 2008a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Surtos de rubéola no Brasil 2007–2008**. Disponível em: <<http://200.214.130.38/portal/arquivos/pdf/notarubeola1708.pdf>>. Acesso em: 05/11/2008b
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas. Seção de Meio Ambiente. **Investigação de surto de Rubéola no município de Prainha – PA: realização de coleta de materiais biológicos para isolamento viral e diagnóstico molecular (PCR) de rubéola**. Disponível em: <<http://iah.iec.pa.gov.br/iahfulltext/pc/relatorio/prainha2008./pdf>>. Acesso em: 24/05/2008c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Brasil livre da Rubéola: campanha nacional de vacinação para eliminação da Rubéola, Brasil, 2008: relatório – Brasília: Ministério da Saúde, 2009**.
- BRODY, J.A., SEVER, J.L., SCHIFF, G.M. Prevention of rubella by gammaglobulin during an epidemic in Barrow, Alaska, in 1954. **The New England Journal of Medicine**, **272**: 127-129, 1965.

- BUIMOVICI-KLEIN, E., HITE, R.L., BYRNE, T., COOPER, L.Z. Isolation of rubella virus in milk after postpartum immunization. **The Journal of Pediatrics**, **91**: 939-943, 1977.
- BUSER, F., NICOLAS, A. Vaccination with RA27/3 rubella vaccine. **American Journal of Diseases of Children**, **122**: 53-56, 1971.
- CÂMARA, G., MONTEIRO, A.M., FUCKS, S.D., CARVALHO, M.S. Análise espacial e geoprocessamento. In: **Análise espacial de dados geográficos**. Druck, S.D., Carvalho, M.S., Câmara, G., & Monteiro, A.M.V. (org). Brasília: EMBRAPA, 2002. p. 1-25.
- CARVALHO, M.S., CÂMARA, G., CRUZ, O.G., CORRÊ, V. Análise de dados de área. In: **Análise espacial de dados geográficos**. Druck, S.D., Carvalho, M.S., Câmara, G., & Monteiro, A.M.V. (org). Brasília: EMBRAPA, 2002. p. 105-148.
- CASTILLO-SOLÓRZANO, C., CARRASCO, P., TAMBINI, G., REEF, S., BRANA, M., QUADROS, C.A. New Horizons in the control of rubella in prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. **The Journal of Infectious Diseases**, **187 (Suppl. 1)**: S146-S157, 2003.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Recommendation of the public health service advisory committee on Immunization Practices. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, **18**: 124-125, 1969.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971-1981. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, **31**: 477-481, 1982.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Rubella vaccination during pregnancy – United States, 1971 – 1988. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 38:** 289-293, 1989.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on immunizations Practices. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 47(RR-8):** 1-57, 1998.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases.** Atlanta: Department of Health and Human Services, 1999.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.** 6th ed. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2000.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 50 (RR-12):** 1-23, 2001a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Notice to readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 50:** 1117-1118, 2001b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Guidelines for vaccinating pregnant women from recommendations of the Advisory Comitte on Imunization Practices (ACIP)**. Atlanta: Departament of health & human services, 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Rubella In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book), 8th edition. January 2005. <<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/rubella.pdf>>. Acesso em: 26/02/2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2006 – September 2007. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 55**: Q1-Q4, 2006.

CHANTLER, J., WOLINSKY, J.S., TINGLE, A. Rubella virus. In: **Fields Virology**. Knipe, D.M., Howley, P.M. (eds). 4th ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2001. p. 963-990.

CHERNESKY, M.A., MAHONY, J.B. Rubella virus. In: **Manual of clinical microbiology**. Murray, P.R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Tenover, F.C, Tenover, R.H. (eds). Washington: American Society for Microbiology Press, 1999. p. 964-969.

COOPER, L.Z., KRUGMAN, S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. **Archives of Ophthalmology, 77**: 434, 1967.

COOPER, L.Z. La carga del syndrome de la rubéola congênita. In: **Vacunas: Prevención de enfermedades y protección de la salud**. Quadros, C. (ed.) Washington, 2004. p. 57-65. (Publ. Cient. Tec., 596).

CRADOCK-WATSON, J.E. Laboratory diagnosis of rubella: past, present and future. **Epidemiology and Infection, 107**: 1-15, 1991.

- CUTTS, F.T., ROBERTSON, S.E., DIAZ-ORTEGA, J.L., SAMUEL, R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRC) on developing countries, part 1: burden of disease from CRS. **Bulletin of the World Health Organization**, **75**: 55-68, 1997.
- DAVIDKIN, I., PELOTAS, H., LEINIKKI, P. Epidemiology of rubella in Finland. **Euro Surveill**, **9**: 13-14, 2004.
- DE SANTIS, M., CAVALIERE, A., CARUSO, A. Rubella infection in pregnancy. **Reproductive Toxicology**, **21**: 390-398, 2006.
- DINIZ, E.M.A., RAMOS, J.L.A. Rubéola Congênita. In: **Tratado de Infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. (eds.). Atheneu: São Paulo, 2002. p. 515-525.
- ENDERS, G. Rubella antibody titers in vaccinated and non vaccinated women and results of vaccination during pregnancy. **Reviews Infectious Diseases**, **7 (Suppl.1)**: S103-107, 1985.
- ESTRELA, V.M.A. Anticorpos para Rúbéola em Porto Alegre, em mulheres de 20 a 40 anos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo**, **16**: 337-340. 1974.
- FERNANDEZ, J.V., MEISSER, R.V., BRITO, M.H.H.F., FONSECA, S.M.D., FERNANDES, T.A.A.M., LUZ, K.G. Estudo Sorológico sobre Rubéola em Natal- RN. **Revista Médica Minas Gerais**, **14**: 142-146. 2004.
- FONSECA, S.M.D., DANTAS, V.C.R., DANTAS, M.T., FERNANDES, J.V. Avaliação do estado imune de mulheres em idade reprodutiva em relação ao vírus da rubéola. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, **21**: 1999.
- FORBES JA. Rubella: Historical aspects. **American Journal of Diseases of Children**, **118**: 5-11, 1969.

- GRANGEOT-KEROS, L., ENDERS, G. Evolution of a new enzyme immunoassay based on recombinant rubella virus-like particles for detection of immunoglobulin M antibodies to rubella virus. **Journal of Clinical Microbiology**, **35**: 398-401, 1997.
- GERSHON, A. Rubella virus. In: **Principles and practice of infectious diseases**. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 1708-1714.
- GREGG M.N.C.A. Congenital cataract following German measles in the mother. **Transactions of the Ophthalmological Society**, **3**: 35-46, 1941.
- GREGG M.N.C.A. Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella. **Transactions of the Ophthalmological Society**, **4**: 119-131, 1944.
- GREENBERG, M., PELLITTERI, O., BARTON, J. Frequency of defects in infants whose mothers had rubella during pregnancy. **JAMA**, **165**: 675-678, 1957.
- GUTIERREZ, J., RODRIGUES, M.J., ORY, F. Reability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, **13**: 1-4, 1999.
- HAMKAR, R., JALILVAND, S., MOKHTARI-AZAD, T., JELYANI, K.N., NATEGH, R. Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. **Journal of Virological Methods**, **130**: 59-65, 2005.
- HEDMAN, K., ROUSSEAU, S.A. Measurement of avidity of specific IgG for verification of recent primary rubella. **Journal of medical virology**, **27**: 288-292, 1989.

- HILLEMANN, M.R., BUYNAK, E.B., WHITMAN, J.E. Live attenuated rubella virus vaccine: experience with duck embryo cell preparations. **American Journal of Diseases of Children**, **118**: 166-171, 1969.
- HINMAN, A.R., HERSH, B.S., QUADROS, C.A. Rational use of rubella vaccine for prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, **4**: 156-160, 1998.
- HINMAN, A.R. rubella and the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, **14**: 298-299, 2003.
- HO-TERRY, L., TERRY, G.M., LONDESBOROUGH, P. Diagnosis of fetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. **The Journal of General Virology**, **71**: 1607-1611, 1990.
- HOWSON, C.P., FINEBERG, H.V. Adverse events following pertussis and rubella vaccines. **JAMA**, **267**: 392-396, 1992.
- INFOGEO. **Informações georreferenciadas, Pará**: aspectos gerais. Disponível em: <<http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/georeferenciamento/InfoGeo/para/parainf.htm>>. Acesso em: 28/05/2009.
- KASHIWAGI, N.M. **Análise clínico-epidemiológica das gestantes inadvertidamente vacinadas contra rubéola**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - S. Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006. 123 p.
- KATOW, S. Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. **Intervirology**, **41**: 163-169, 1998.
- KNIFE, D.M, HOWLEY, P.M (eds). **Fields Virology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. v. 1. CD-ROM.

- KRUGMAN, S. Posibilidades de vacunacion contra la rubéola. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, jul. 1967.
- KURTZ, J.B., ANDERSON, M.J. Cross-reactions in rubella and parvovirus specific IgM test. **Lancet**, **2**: 1356, 1985.
- LANZIERI, T.M., SEGATTO, T.C., SIQUEIRA, M.M., SANTOS, E.C.O., JIN, L., PREVOTS, R. The burden of congenital rubella síndrome after a community-wide rubella outbreak, Rio Branco, Acre, Brasil, 2000-2001. **Pediatrics Infectious Diseases Journal**, **22**: 323-329, 2003.
- LANZIERI, T.M., PINTO, D., PREVOTS, D.R. Impact of rubella vaccination strategy on the occurrence of congenital rubella syndrome. **Journal Pediatrics**, **83**: 415-421, 2007.
- LEE, J.W., BOWDEN, D.S. Rubella virus replication and links to teratogenicity. **Clinical Microbiology Reviews**, **13**: 571-587, 2000.
- LINDEGREN, M.L., FEHRS, L.J., HADLER, S.C., HINMAN, A.R. Update: Rubella and congenital syndrome, 1980-1990. **Epidemiologic Reviews**, **13**: 341-348, 1991.
- LINHARES, A.C., MACEDO, O., SANTOS, E.O. Prevalência de anticorpos para o vírus da rubéola em uma comunidade indígena isolada ao norte do Pará, Brasil. **Revista Latinoamericana de Microbiología**, **25**: 131-136, 1983.
- MACE, M., COINTE, D., SIX, C., LEVV-BRUHL, D., PARENT, D.C.I., INGRAND, D., GRANGEIO-KEROS, I. Diagnostic value of reverse transcription-PCR or amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant Women with confirmed primary rubella infection. **Journal of Clinical Microbiology**, **42**: 4818-4820, 2004.

- MACEDO, O., ISHAK, R. O comportamento epidemiológico da Rubéola em Belém do Pará, Brasil. In: **Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à Medicina tropical**. Belém: Ministério da Saúde: Fundação Serviços de Saúde Pública. Belém II: 687-705, 1986.
- MARTIN DU, P.R., KOECHLI, B., DOVATH, A. Protection of nonimmune volunteers against rubella by intravenous administration of normal human gamma globulin. **The Journal of Infectious Diseases**, **126**: 341-344, 1972.
- MAÚES, E. Pará registra baixo índice de vacinação contra a Rubéola. Diário do Pará, Belém, Nov. 2008. Disponível em : <<http://WWW.amazonia.org.br/noticias/print.cfm?id=290554>>. Acesso em: 28/05/2009.
- MEYER, H.M., PARKMAN, P.D., HOBBS, T.E. Attenuated rubella virus: laboratory clinical characteristics. **American Journal of Diseases of Children**, **118**: 155-169, 1969.
- MILLER, E., CRADOCK-WATSON, J.E., POLLOCK, T.M. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. **Lancet**, **2**: 781-784, 1982.
- MINUSSI, L., NASCIMENTO, C.R., MOMINO, W., SANCHOTENE, M.L.C., ENÉAS, L.V., BERCINI, M., RANIERI, T., MOHRDIECK, A., CALLEGARI-JACQUES, S., SCHULER-FACCINI, L. Prospective evaluation of pregnant women that received rubella vaccine in south Brazil. **Scientia Medica**, **17**: 119-123, 2007.
- MIRON, D., ON, A. Congenital rubella syndrome after maternal immunization. **Harefuah**, **122**: 291-293, 1992.
- MONTELEONE, P.P.R., VALENTE, C.A. **Infectologia em ginecologia e obstetrícia**. São Paulo: Atheneu, 1997. 384 p.

- MORGAN-CAPNER, P., HODGSON, J., HAMBLING, M. H. Detection of rubella specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. **Lancet** **1**: 244-246, 1985.
- MORGAN-CAPNER, P., CROWCROFT, N. Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). **Communicable Disease and Public Health**, **5**: 59-71, 2002.
- MORICE, A. **A situação da Rubéola nas Américas e experiências das campanhas de vacinação em outros países**. OPAS. 2008. Disponível em <<http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/campanha%20rubeola%20america>>
- NIEMINEN, U., PELTOLA, H., SYRJÄLÄ, M.T., MAKIPERNA, A., KEKOMÄKI, R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. **Acta Paediatrica**, **82**: 267-70, 1993.
- OLIVEIRA, S.A., SIQUEIRA, M.M., CAMACHO, L.A.B., NOGUEIRA, R.M., SPINETTI, C.C.J., CUBEL GARCIA, R.C.N., KNOWLES, W., BROWN, D.W.G. The etiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, state of Rio de Janeiro, Brazil: implication for surveillance. **Epidemiology and Infection**, **127**: 509-516, 2001.
- OLIVEIRA, S.A., CAMACHO, L.A.B., PEREIRA, A.C.M., BULHÕES, M.M., AGUAS, A.F., SIQUEIRA, M.M. Performance of rubella suspect case definition: implications for surveillance. **Revista de Saúde Pública**, **40**: 450-456, 2006.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Estratégia e segurança da vacinação contra rubéola**: informe final. Caracas, Venezuela, 2001.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Directing Council resolution CD44.R1**: sustaining immunization programs: elimination of rubella and congenital rubella syndrome (CRS). Washington, D.C, USA, 2003.

ORENSTEIN, W.A., HERRMANN, K.L., HOLMGREEN, P. BERNIER, R., BART, K.J., EDDINS, D.L., FIUMARA, N.J. Prevalence of rubella antibodies in Massachusetts schoolchildren. **American Journal of Epidemiology**, **124**: 290-298, 1986.

ORENSTEIN, W.A., BART, K.J., HINMAN, A.R., PREBLUD, S.R., GREAVES, W.L., DOSTER, S.W. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. **JAMA**, **251**: 1988-1994, 1984.

O'SHEA, S., BEST, K.J., HINMAN, A.R., PREBLUD, S.R., GREAVES, W.L., DOSTER, S.W., STELER, H.C., SIROTKIN, B. Persistence of rubella antibody 8-18 years after vaccination. **British Medical Journal**, **288**: 1043, 1984.

O'SHEA, S., COBERTT, K.M., BARROW, S.M., BANATVALA, J.E., BEST, J. M. Rubella reinfection: role of neutralizing antibodies and cell-mediated immunity. **Clinical and Diagnostic Virology**, **2**: 349-358, 1994.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Public health burden of rubella and CRS. Epi Newsletter, XX(4): 2-3, 1998. Disponível em: <www.pho.org/english/hvp/sne2004.pdf>. Acesso em: 06/09/2007.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). 44th Directing Council. Resolution CD 44. R1: sustaining immunization programs – elimination of rubella and congenital rubella syndrome (CRS). 2003.

- PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública. Indicadores de Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS, 6**: 2007.
- PARÁ. Secretaria de Estado de Planejamento, Orçamento e Finanças (SEPOF). **Estatísticas municipais**. Belém: SEPOF, 2008.
- PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública. Coordenação de Vigilância à Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS, 8**: 2009.
- PATTISON, J.R., DANE, D.S., BEST, J.M. Persistence of specific IgM after natural infection with rubella virus. **Lancet**, **1**: 185-187, 1975.
- PEBODY, R.G., EDMUNDS, W.J., SPAENDONCK, M.C.V., OLIN, P., BERBERS, G., REBIERE, I., LECOEUR, H., CROVARI, P., DAVIDKIN, I., GABUTTI, G., GERIKE, E., GIORDANO, C., HESKETH, L., PLESNER, A.M., RAUX, M., ROTA, M.C., SALMASO, S., TISCHER, A., VALLE, M., MILLER, E. The seroepidemiology of rubella in western Europe. **Epidemiology and Infection**, **125**: 347-357, 2000.
- PINHEIRO, M.A.A, CARVALHO, F.H.C. **Rubéola**. Disponível em <<http://www.danepine.com>>. Acesso em: 28/11/2007.
- PLOTKIN, S.A., CORNFELD, D., INGALLS, T.H. Studies of immunization with living rubella virus: trials in children with a strain cultured from an aborted fetus. **American Journal of Diseases of Children**, **110**: 381-389, 1965.
- PLOTKIN, S.A., FARQUHAR, J.D., KATZ, M., BUSER, F. Attenuation of RA27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cell. **American Journal of Diseases of Children**, **118**: 178-185, 1969.
- PLOTKIN, S.A., BUSER, F. History of RA27/3 rubella vaccine. **Reviews of Infectious Diseases**, **7**: S77-S78, 1985.

- PLOTKIN, S.A., FARQUHAR, J.D., OGRA, P.L. Immunologic properties of RA27/3 rubella virus vaccine: a comparison with strains presently licensed in the United States. **JAMA**, **225**: 585-590, 1973.
- PLOTKIN, S.A. Rubella vaccine. In: Plotkin, S.A.; Mortimer, E.A. **Vaccines**. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1994. p. 303-336.
- PLOTKIN, S.A. Rubella vaccine. 3th ed. In: **Vaccines**. Philadelphia, Plotkin, S.A & Oresteinstein, W.A (eds.): W.B. Saunders Company: 1999. p. 409-440.
- PLOTKIN, S. A. Rubella eradication. **Vaccine**, **19**: 3311-3319, 2001.
- PLOTKIN, S.A., REEF, S. Rubella vaccine. In: **Vaccines**. 4th ed. Plotkin, S.A. & Orenstein, W.A. (eds.). Philadelphia: Saunders Company, 2004. p. 707-743.
- PREBLUD, S.R., SERDULA, M.K., FRANK Jr, J.A., BRANDLING-BENNETT, A.D., HINMAN, A.R. Rubella vaccination in the United States: a ten-year review. **Epidemiologic Reviews**, **2**: 171-194, 1980.
- PRINZIE, A. HUYGELEN, C., GOLD, J. Experimental live attenuated rubella virus vaccine: clinical evaluation of Cendehill strain. **American Journal of Diseases of Children**, **118**: 172-177, 1969.
- PUSTOWOIT, B., LIEBERT, U.G. Predictive value of serological test in rubella virus infection during pregnancy. **Intervirolgy**, **41**: 170-177, 1998.
- REEF, S.E.; PLOTKIN, S.; CORDEIRO, J.F. 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, 2000.
- RAY, P., BLACK, S., SHINEFIELD, H., DILLON, A., SCHWALBE, J., HOLMES, S., HADLER, S., CHEN, R., COCHI, S., WASSILAK, S. Risk of choronic arthropathy among womem after rubella vaccination. **JAMA**, **278**: 551-556, 1997.

REY, L.C., BARBOSA, L.M.M., OSTERNO, C.L., RAMALHO, I.L.C., VILAR, D.C.L. F., MEMÓRIA, A.M.F., VIEIRA, L.C., GONÇALVES, V.F. Inquérito sorológico de rubéola na era pré-vacinação, em creches, escolas e maternidades de Fortaleza (Brasil). **Revista Chilena de Pediatría**, v. 17, n. 6, 2000.

ROBERTSON, S.E., CUTTS, F.T., SAMUEL, R., DIAZ-ORTEGA, J.L. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. **Bulletin of the World Health Organization** **75**: 69-80, 1997.

ROBERTSON, S.E., FEATHERSTONE, D.A., GACIC-DOBO, M., HERSH, B.S. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. **Revista Panamericana de Salud Pública**, **14**: 306-315, 2003.

ROBINSON, R.G., DUDENHOEFFER, F.E., HOLROYD, H.J., BAKER, L.R., BERNSTEIN, D., CHERRY, J.D. Rubella immunity in older children, teenagers, and Young adults: a comparison of immunity in those previously immunized with those unimmunized. **The Journal of Pediatrics**, **101**: 188-191, 1982.

SANT'ANNA, L.R., BERNARDINO, H.M., CARVALHO, L.F.A., RODRIGUES, R., MOTTA, D.N., PIRES, M.F.C., DUSI, R.M. Inquérito sorológico para rubéola em mulheres em idade fértil na cidade de Taguatinga.D.F. **Comum Ciência da Saúde**, **17**: 199-205, 2006.

SÃO PAULO. Secretaria do Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". **Rubéola e síndrome da rubéola congênita**: normas e instruções. São Paulo: CVE; 1992.

- SÃO PAULO. Secretaria do Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Guia de vigilância para erradicação do sarampo, controle da rubéola e da síndrome da rubéola congênita**. São Paulo: CBE; 2000.
- SANTOS, N.S.O., ROMANOS, M.T.V., WIGG, M.D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 111-117.
- SEGATTO, T.C.V., BARROS, F.R., SILVA, M.M., PEREIRA, M.C.C.Q., SANTOS, E.D. **Impacto das Campanhas de vacinação na Eliminação da Rubéola e na Síndrome da Rubéola Congênita: Brasil, 1997 – 2005**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- SCHATZMARYR, H.G, MESQUITA, J.A. Papel do laboratório de análise clínica no controle de casos da infecção pelo vírus da rubéola. **Boletim Epidemiológico do Ministerio da Saúde, 4:10**, 1997
- SEVER, J.L., HUEBNER, R.T., CASTELLANO, G.A., SARNA, P.S., FABIYL, A., SCHIFF, G.M., CUSUMANO, C.L. Rubella Complement Fixation text. **Science, 16: 148: 385-387**,1965.
- SIBER, G.R., WENER, B.G., HALSEY, N.A. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. **The Journal of Pediatrics, 122: 204-211**, 1993.
- SHERIDAN, M.D. Informe final de um estudo prospectivo de niños cuyas madres tuvieron rubela al principio del embarazo. **British Medical Journal, 2: 536-539**, 1964.
- SHERIDAN, E., AITKEN, C., JEFFRIES, D. H., THAYALASEKARAN, P. Congenital rubella síndrome: a risk in immigrant populations. **Lancet, 359: 674 -675**, 2002.

- SHIRLEY, J.A., REVILL, S., COHEN, B.J., BUCKLEY, M.M. Serological study of rubella-like illnesses. **Journal of Medical Virology**, **21**: 369-379, 1987.
- SIGNORE, C. Rubella. **Primary care update for Ob Gyns**, **8**: 133-137, 2001.
- SILVA, R.R.F. Rubéola. In: **Imunizações: fundamentos e prática**. Farhat, C.K., Carvalho, E.S., Weckx, L.Y., Carvalho, L.H.F.R., Succi, R.C.M. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 389-402.
- SIRVENT, E., RODRIGUEZ, J.C., ROYO, G. Rubéola em la Embarazada. **Control Calidad SEIMC**, 2006.
- SOUZA, O.S., SANTOS, E.C.O., SERRUYA, S.J. Rubéola. In: **Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque amazônico**. Leão, R.N.Q. (eds). Belém: CEJUP, 1997. p. 395-409.
- STEIBEL, G., MILAN, C., STEIBEL, J.A.P., CUNHA FILHO, E.V.C., TORRENS, M.C., STUCKY, J.M. Prevalência de anticorpos IgG para rubéola em Gestantes do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brasil. **Scientia Medica**, **17**: 115-118, 2007.
- STEWART, G.L., PARKMAN, P.D., HOPPS, H.E., DOUGLAS, R.D., HAMILTON, J.P., MEYER, H.M. Rubella virus hemagglutination inhibition test. **The New England Journal of Medicine**, **276**: 555-557, 1967.
- SWAN, C., TOSTEVIN, A.L., MOORE, B. Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. **The Medical Journal of Australia**, **2**: 201-210, 1943.
- TABER, L.H., DEMNLER, G.J. Rubella (German measles). In: **Principles and practice of pediatrics**. Oski, F.A. (ed); Angeles, C.D., Feigin, R.D., McMillan, J.A., Warshaw, J.B. Philadelphia: Lippincott, 1994. p. 1336-1339.

- TARDIEU, M., GROSPIERRE, B., DURANDY, A., GARISCELLI, C. Circulatory immune complexes containing rubella antigens in late-onset rubella syndrome. **The Journal of Pediatrics**, **97**: 370-373, 1980.
- THOMAS, H.I.J., MORGAN-CAPNER, P., ENDERS, G., O`SHEA, S., CALDICOTT, D., BEST, J.M. Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella. **Journal of Virological Methods**, **39**: 149-155, 1992.
- THOMAS, H.I.J., BARRETT, E., HESKETH, L.M., WUNNE, A., MORGAN-CAPNER, P. Similtaneous IgM reactive by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. **Journal of Clinical Virology**, **14**: 107-118, 1999.
- TINGLE, A.J., MITCHELL, L.A., GRACE, M., MIDDLETON, P., MATHIAS, R., MACWILLIAM, L. Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunization in seronegative women. **Lancet**, **349**: 1277-1281, 1997.
- TISCHER, A., GERIKE, E. Immune reponse after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. **Vaccine**, **18**: 1382-1392, 2000.
- TONELLI, E., FREIRE, R.N.S. Rubéola. In: **Doenças Infeciosas na Infância Adolescência**. Leão, R. N. Q. (ed). [S.l.]: Médica e Científica, 2000. p. 882-902.
- TOOKEY, P.A., JONES, G., MILLER, B.H.R., PECKHAM, C.S. Rubella vaccination in pregnancy. **Comm Dis Report**, **1**: R86-88, 1991.
- TOOKEY, P.A., PECKHAM, C.S. Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96. **British Medical Journal**, **318**: 769-770, 1999.

- UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS (UFG). Replicação viral: etapas do ciclo replicativo. Disponível em: <http://www.iptsp.ufg.br/download/Virus_replicacao_VET.pdf>. Acesso em: ago. 2008.
- VALENSIN, P.E., CUSI, M.G., ZANCHI, A., ROSSOLINI, G.M., CELLESI, C., AMATO, T. Rubella Epidemiology over a 14-year period in siena (Italy) a retrospective serological survey. **Microbiológica**, **11**: 119-127, 1988.
- VLACHA, V., FORMAN, E.N., MIRON, D., PETER, G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rebella vaccination. **Pediatrics**, **97**: 738-739, 1996.
- VYSE, A.J., GAY, N.J., WHITE, J.M., RAMSAY, M.E., BROWN, D.W.G., COHEN, B.J., HESKETH, L.M., MORGAN-CAPNER, P., MILLER, E. Evolution of surveillance of measles, mumps, and rubella in England and Wales: providing the platform for evidence-based vaccination policy. **Epidemiologic Reviews**, **24**: 125-36, 2002.
- WEBSTER, W.S. Teratogen update: Congenital rubella. **Teratology**, **58**: 13-23, 1998.
- WECKX, L.Y., CARVALHO, E.S. Calendário vacinal: dinâmica e atualização. **Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro**, **75(Supl 1)**: S149-S154, 1999.
- WEISSE, M.E. The fourth disease, 1990 – 2000. **Lancet**, **357**: 299-301, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome (CRS) and rubella – Field test version. Geneva, 1999. Disponível em: <www.who.int/vaccinesdocuments/Docs PDF99/www_9934.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventing congenital rubella syndrome. **Weekly Epidemiological Record**, **36(75)**: 290-295, 2000.

ANEXOS

Anexo A – Ficha Epidemiológica

SEÇÃO DE MEIO AMBIENTE
FICHA CLÍNICA – EPIDEMIOLÓGICA

Data do atendimento: _____ Data da coleta: _____ eg: _____

Nome: _____

Responsável: _____

Nascimento: _____ Sexo – 1. Masc 2. Fem

Profissão: _____ Naturalidade: _____

Residência _____

Cidade: _____ Estado: _____ Fone: _____

Médico: _____ Fone: _____

HDA: _____

SINAIS/SINTOMAS –	1. Sim	2. Não
Sint1		Inicio1
Durac1		
Sint2		Inicio2
Durac2		
Sint3		Inicio3
Durac3		
Sint4		Inicio4
Durac4		
Sint5		Inicio5
Durac5		
Sint6		Inicio6
Durac6		
Sint7		Inicio7
Durac7		

EPIDEMIOLOGIA _____

EXAME FÍSICO

1.Sim

2.Não _____

Digestivo _____

Ceniturinar _____

Cardiovasc _____

SNC/Sent _____

Linfático _____

Musculosso _____

Pele/Anexos _____

IMPRESSÃO CLÍNICA

MATERIAL

Mat1 _____

Data1 _____

Mat2 _____

Data2 _____

Mat3 _____

Data3 _____

Mat4 _____

Data4 _____

EXAMES

Patologia _____

Result1 _____

Parasitol _____

Result 2 _____

Virologia _____

Result 3 _____

Bacteriol _____

Result4 _____

Epidemiol _____

Result5 _____

Arbovirus _____

Result6 _____

DIAGNÓSTICO _____

DR (A) _____

ANEXO B – Carta de aquiescência da direção do IEC para utilização do Banco de Dados



INSTITUTO EVANDRO CHAGAS
MS - REG. Nº 25209,
009421/2008-56

Ilma. Pesquisadora.
MARLUCE MATOS DE MORAES
Investigadora Principal do Projeto

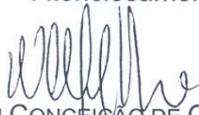
Ananindeua/PA, 4 de novembro de 2008.

Senhor Coordenador,

Em atenção à correspondência SAMAM de nº.002/2008, com o qual solicita autorização para utilização de processamento das análises do banco de dados referente a rubéola no período de 1989 a 2005, pertencente a esta Instituição no projeto Intitulado "**Perfil Soroepidemiológico de rubéola no período pré-vacinal (1989 a 1999) e pós-vacinal (2000 a 2005) de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas**". Informamos a **aquiescência** quanto ao pleito solicitado conforme o preconizado no Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa/MS.

Ademais, acrescentamos que atenda todas as recomendações ou orientações complementares solicitadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa deste Instituto.

Atenciosamente,


P/ ELISABETH CONCEIÇÃO DE OLIVEIRA SANTOS
Diretora do Instituto Evandro Chagas-
Secretaria de Vigilância em Saúde / MS

AV. ALMIRANTE BARROSO, 492 – BAIRRO: MARCO – CEP: 66090-000 – BELÉM-PA – C.N.P.J.: 26.989.350/0489-09 FONE:

(091) 246-6422 – FAX: (091) 266-4669

RODOVIA BR 316 – KM 07, SNº - BAIRRO - LEVILÂNDIA – CEP: 67.030-000 – ANANINDEUA-PA – FONE: (091) 214-2000

<http://www.iec.pa.gov.br>

ANEXO C – Memorando ao Laboratório de Geoprocessamento

MS - SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE



**INSTITUTO
EVANDRO
CHAGAS**

SIPAR-INSTITUTO EVANDRO CHAGAS/
MS - REG. Nº 25309
000887-2009-77

Memorando IEC/SVS/SAMAM Nº. 014/2009

DATA: 03.02.2009

MEMORANDO: A Diretoria do IEC

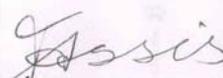
ATENÇÃO: Laboratório de Geoprocessamento

DE: Seção de Meio Ambiente – SAMAM

ASSUNTO: Solicitação para confecção de Gráfico

1. Solicitamos a esse Laboratório, o processamento gráfico georeferenciado com classificação temática, das informações dos dados em anexo, relacionados a distribuição de casos de rubéola por município, distribuição da imunidade contra a rubéola de amostras referenciadas ao **IEC** no período pré e pós vacinal, para serem apresentadas em dissertação de Mestrado em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários,

Atenciosamente,



MARIA DE FÁTIMA LIMA DE ASSIS
Resp. pela Seção de Meio Ambiente/ IEC / SVS / MS

Albino
E.S.
Elisabeth C. de Oliveira Santos
Diretora do Instituto Evandro Chagas
SVS/MS
06 FEV. 2009

Rodovia BR - 216, Km 07, s/nº, SAURRO: Levlândia - CEP: 67030 - 070 - Ananindeua - Pará - C.N.P.J.: 00.394.544/0025 - 52 - FONE (91) 314 - 2213 - 3214 - 2258 - FAX: (91) 3214 - 2214
<http://www.iec.pa.gov.br>

Anexo D – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



Parecer de Aprovação nº 0001/2009
Protocolo CEP/IEC - Nº 0024/2008
CAAE: 0023.0.072.000-08

Ananindeua/PA, 13 de março de 2009.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM HUMANOS

Projeto: “Perfil soroepidemiológico de rubéola no período do pré-vacinal (1989 a 1999) e pós-vacinal (2000 a 2005) de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas”

Pesquisador Responsável: **MARLUCE MATOS DE MORAES**

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, cientificamos que o projeto em epígrafe foi considerado **aprovado**.

Recomendamos a coordenação mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto, inclusive, as fichas preenchidas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este CEP se incumbirá dos procedimentos de acompanhamento preconizados pela Resolução 196/96 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em um prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.


MANOEL DO CARMO PEREIRA SOARES
Coordenador do CEP/IEC

APÊNDICES

Apêndice A – Carta à direção do IEC solicitando a utilização do Banco de dados



SAMAM-Carta de nº 002 /2008

Dra. Elisabeth Conceição de Oliveira Santos

Diretora do Instituto Evandro Chagas

Ananindeua/PA, 4 de novembro de 2008

Solicito de V. S. Autorização para o processamento das análises do banco de dados referente a rubéola no período de 1989 a 2005 pertencentes ao acervo da Seção do Instituto Evandro Chagas, para estudo retrospectivo a serem apresentadas em dissertação de Mestrado em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários, amostras que foram trabalhadas quando da realização de sorologias de pacientes referenciados. Logo gostaria de utilizar o referido banco em um estudo intitulado **“Perfil Soroepidemiológico de rubéola no período pré-vacinal (1989 a 1999) e pós-vacinal (2000 a 2005) de pacientes referenciados ao Instituto Evandro Chagas”**.

Atenciosamente,

MARLUCE MORAES

Coordenadora do Projeto

Apêndice B – Distribuição do número de amostras para rubéola por município, segundo diagnóstico no período pré-vacinal (1989 a 1999).

MUNICÍPIO	n	P	N	I
Abaetetuba	102	39	47	16
Abel Figueiredo	1	0	0	1
Acará	9	5	4	0
Afuá	3	2	1	0
Almerim	1	1	0	0
Altamira	141	57	47	37
Anajás	34	4	18	12
Ananindeua	2.718	1.277	958	483
Augusto Correa	2	0	2	0
Aurora do Pará	6	0	5	1
Bagre	1	0	1	0
Baião	3	1	1	1
Barcarena	94	45	46	3
Belém	14.030	7.134	4.704	2.192
Benevides	193	61	65	67
Benfica	7	5	2	0
Bom Jesus do Tocantins	6	3	3	0
Bonito	1	0	1	0
Bragança	28	14	14	0
Brasil Novo	1	0	1	0
Breves	45	14	12	19
Bujaru	9	4	5	0
Cachoeira do Arari	5	3	2	0
Cametá	39	12	21	6
Capanema	30	12	12	6
Capitão Poço	8	3	3	2
Castanhal	245	99	90	56
Chaves	1	1	0	0
Colares	13	4	7	2
Conceição do Araguaia	25	10	9	6
Cumarú do Norte	1	1	0	0
Curralinho	25	8	6	11
Curuçá	3	2	1	0
Dom Eliseu	4	2	2	0
Garrafão do Norte	2	2	0	0
Gurupá	1	1	0	0
Igarapé Açu	7	5	1	1
Igarapé Miri	44	21	17	6
Irituia	24	8	5	11
Itaituba	48	14	26	8
Jacundá	2	0	2	0
Juruti	2	0	2	0

Limoeiro do Ajurú	3	1	2	0
Mãe do Rio	23	3	16	4
Marabá	78	23	34	21
Maracanã	7	4	3	0
Marapanim	12	6	4	2
Marituba	256	125	87	44
Medicilândia	8	0	1	7
Melgaço	8	0	1	7
Moju	23	14	7	2
Monte Dourado	5	1	4	0
Muaná	5	0	5	0
Mocajuba	11	2	8	1
Nova Timboteua	3	0	3	0
Óbidos	19	3	10	6
Oeiras do Pará	1	0	1	0
Ourilândia do Norte	2	0	1	1
Oriximiná	5	2	3	0
Ourém	3	1	2	0
Pacajá	1	0	1	0
Paragominas	27	11	14	2
Parauapebas	11	7	4	0
Ponta de Pedras	12	8	4	0
Portel	101	9	40	52
Porto Trombetas	3	1	2	0
Primavera	1	1	0	0
Quatipuru	1	0	1	0
Redenção	7	3	3	1
Rio Maria	1	1	0	0
Rondon do Pará	9	4	5	0
Ruropólis	1	0	1	0
Santo Antonio do Tauá	19	6	7	6
São Domingos do Capim	3	1	1	1
São Caetano de Odivelas	7	3	4	0
São Domingos do Araguaia	1	1	0	0
São Félix do Xingu	12	2	2	8
São Francisco do Pará	4	1	2	1
São João de Pirabas	3	1	2	0
São Miguel do Guamá	8	7	1	0
Salinas	9	1	8	0
Salvaterra	7	5	2	0
Santana do Araguaia	2	1	0	1
Santarém	276	58	135	83
Soure	13	5	7	1
Santa Bárbara	14	4	9	1
Santa Izabel do Pará	212	60	75	77
Santa Luzia do Pará	1	0	1	0

Santa Maria das Barreiras	6	0	0	6
Santa Maria do Pará	17	3	13	1
Tailândia	8	4	4	0
Terra Alta	2	1	1	0
Tomé Açu	9	4	5	1
Tracuateua	42	17	5	20
Tucumã	2	1	1	0
Tucuruí	18	11	5	2
Ulianópolis	1	0	1	0
Vigia	20	7	11	2
Xinguara	4	3	1	0
Ignorado	1.515	757	488	270
TOTAL	20.846	10.067	7.201	3.578

Legenda: n = Total de amostras

P = Presença de anticorpos IgG e ausência de anticorpos IgM

N = Ausência de anticorpos IgG e IgM

I = Infecção pelo vírus da rubéola – Presença de anticorpos IgM

Apêndice C – Distribuição do número de amostras para rubéola por município, segundo diagnóstico no período pós-vacinal (2000 a 2005).

MUNICIPIOS	n	P	N	I
Abaetetuba	98	60	33	5
Acará	22	16	6	0
Afuá	2	1	1	0
Água Azul	1	0	1	0
Alenquer	55	15	14	26
Almerim	21	16	4	1
Altamira	240	169	65	6
Anajás	13	8	4	1
Ananindeua	2.283	1.684	540	59
Anapu	4	2	1	1
Araguaina	1	1	0	0
Augusto Correa	2	1	1	0
Aurora do Pará	3	3	0	0
Bom Jesus do Tocantins	17	11	6	0
Baião	33	31	2	0
Barcarena	61	38	23	0
Belém	7.654	5.654	1.800	200
Belterra	7	6	1	0
Benevides	174	122	47	5
Benfica	12	4	8	0
Bragança	30	17	13	0
Brasil Novo	17	13	2	2
Brejo Grande do Arari	1	1	0	0
Breu Branco	4	2	2	0
Breves	57	26	13	18
Bujaru	13	10	2	1
Cachoeira do Arari	6	5	0	1
Cametá	14	7	4	3
Canaã dos Carajás	2	2	0	0
Capanema	56	44	11	1
Capitão Poço	12	5	7	0
Castanhal	270	186	64	20
Chaves	5	3	1	1
Colares	16	6	10	0
Conceição do Araguaia	12	7	5	0
Concórdia do Pará	24	11	8	5
Curralinho	11	4	5	2
Curuça	5	3	2	0
Dom Eliseu	3	1	2	0
Garrafão do Norte	5	4	1	0
Goianésia	2	0	2	0

Gurupá	7	6	1	0
Igarapé Açu	13	10	2	1
Igarapé Miri	208	148	53	7
Inhangapi	3	2	1	0
Ipixuna	2	1	1	0
Irituia	49	22	17	10
Itaituba	83	28	37	18
Itupiranga	4	2	2	0
Jacareacanga	8	3	3	2
Jacundá	3	1	2	0
Juruti	2	1	1	0
Limoeiro do Ajuru	4	2	2	0
Mãe do Rio	15	5	8	2
Magalhães Barata	1	1	0	0
Marabá	13	8	5	0
Maracanã	2	1	1	0
Marapanim	10	3	7	0
Marituba	310	227	80	3
Marudá	1	1	0	0
Medicilândia	25	13	8	4
Melgaço	6	3	1	2
Moju	82	49	20	13
Monte Alegre	10	7	3	0
Monte Dourado	3	3	0	0
Muaná	12	7	5	0
Mocajuba	8	6	2	0
Nova Esperança do Piriá	3	1	2	0
Nova Ipixuna	2	1	1	0
Nova Timboteua	4	3	1	0
Novo Progresso	26	11	4	11
Novo Repartimento	4	3	1	0
Óbidos	36	15	10	11
Oeiras do Pará	8	3	5	0
Ourilândia do Norte	9	5	4	0
Oriximiná	2	2	0	0
Ourém	26	15	7	4
Pacajá	10	4	5	1
Paragominas	103	53	41	9
Parauapebas	23	17	6	0
Pau D'arco	1	1	0	0
Peixe Boi	3	1	2	0
Placas	1	1	0	0
Ponta de Pedras	19	15	3	1
Portel	26	14	11	1
Porto de Moz	2	2	0	0
Praíha	1	1	0	0

Primavera	2	0	2	0
Quatipuru	1	0	1	0
Redenção	13	8	5	0
Rondon do Pará	5	3	2	0
Santo Antonio do Tauá	21	13	8	0
São Domingos do Capim	10	6	4	0
São Geraldo do Araguaia	2	2	0	0
São João da Ponta	2	2	0	0
São Sebastião da BoaVista	4	2	2	0
São Caetano Odivelas	66	38	16	12
São Domingos do Araguaia	2	1	1	0
São Félix do Xingu	43	27	10	6
São Francisco do Pará	11	3	5	3
São João do Pirabas	1	1	0	0
São Miguel do Guamá	27	16	10	1
Salinas	7	4	3	0
Salvaterra	6	2	4	0
Santana do Araguaia	1	0	1	0
Santarém	220	123	77	20
Santarém Novo	4	3	1	0
Soure	14	10	4	0
Santa Bárbara	76	60	15	1
Santa Cruz do Arari	1	0	1	0
Santa Izabel do Pará	146	89	47	10
Santa Luzia do Pará	1	1	0	0
Santa Maria Barreiras	4	3	1	0
Santa Maria do Pará	25	12	9	4
Tailândia	13	9	4	0
Terra Alta	2	1	0	1
Terra Santa	1	0	0	1
Tomé Açu	10	5	5	0
Tracuateua	26	16	9	1
Tucumã	23	13	4	6
Tucuruí	75	46	18	11
Ulianópolis	9	4	5	0
Vigia	32	19	13	0
Vizeu	8	2	6	0
TOTAL	13.375	9.471	3.369	535

Legenda: n = Total de amostras

P = Presença de anticorpos IgG e ausência de anticorpos IgM

N = Ausência de anticorpos IgG e IgM

I = Infecção pelo vírus da rubéola – Presença de anticorpos IgM

Apêndice D – Municípios sem registros no banco de dados do SAMAM/IEC no período do estudo

Período Pré-vacinal		Período Pós-vacinal	
1	Abel Figueiredo	1	Abel Figueiredo
2	Água Azul do Norte	2	Aveiro
3	Alenquer	3	Bagre
4	Bannach	4	Bannach
5	Brejo grande do Araguaia	5	Bonito
6	Breu Branco	6	Cachoeira do Piriá
7	Cachoeira do Piriá	7	Cumaru do Norte
8	Canaã dos Carajás	8	Curuá
9	Concórdia do Pará	9	Eldorado dos Carajás
10	Curuá	10	Piçarra
11	Eldorado dos Carajás	11	Rio Maria
12	Floresta do Araguaia	12	Ruropólis
13	Goianésia do Pará	13	São João do Araguaia
14	Inhangapi	14	Sapucaia
15	Ipixuna do Pará	15	Senador José Porfírio
16	Itupiranga	16	Trairão
17	Jacareacanga	17	Uruará
18	Magalhães Barata	18	Vitória do Xingu
19	Monte Alegre	19	Xinguara
20	Nova Esperança do Piriá		
21	Nova Ipixuna		
22	Novo Progresso		
23	Novo Repartimento		
24	Palestina do Pará		
25	Pau D'Arco		
26	Peixe Boi		
27	Piçarra		
28	Placas		
29	Porto de Moz		
30	Prainha		
31	Santa Cruz do Arari		
32	São Geraldo do Araguaia		
33	Sapucaia		
34	Senador José Porfírio		
35	São João da Ponta		
36	São João do Araguaia		
37	São Sebastião da Boa Vista		
38	Terra Santa		
39	Trairão		
40	Uruará		
41	Vitória do Xingu		

Apêndice E – Estado do Pará dividido em mesorregiões

Mesorregião	Municípios integrantes	
Baixo Amazonas	Alenquer, Almerim, Belterra, Curuá, Faro, Juruti, Monte Alegre, Óbidos, Oriximiná, Placas, Porto de Moz, Prainha, Santarém e Terra Santa	14
Marajó	Afuá, Anajás, Bagre, Breves, Cachoeira do Ararí, Chaves, Curralinho, Gurupá, Melgaço, Muaná, Ponta de Pedras, Portel, Salvaterra, Santa Cruz do Ararí, São Sebastião da Boa Vista e Soure	16
Metropolitana de Belém	Ananindeua, Barcarena, Belém, Benevides, Bujaru, Marituba, Castanhal, Inhangapi, Santa Bárbara do Pará, Santa Izabel do Pará e Santo Antonio do Tauá	11
Nordeste Paraense	Abaetetuba, Acará, Augusto Corrêa, Aurora do Pará, Baião, Bragança, Bonito, Cachoeira do Piriá, Cametá, Capanema, Capitão Poço, Colares, Concórdia do Pará, Curuçá, Garrafão do Norte, Igarapé-Açu, Igarapé-Miri, Irituia, Ipixuna do Pará, Limoeiro do Ajuru, Mãe do Rio, Magalhães Barata, Maracanã, Marapanim, Mocajuba, Moju, Nova Esperança do Piriá, Nova Timboteua, Oeiras do Pará, Ourém, Peixe Boi, Primavera, Quatipuru, Salinópolis, Santa Luzia do Pará, Santa Maria do Pará, Santarém Novo, São Caetano de Odivelas, São Domingos do Capim, São Francisco do Pará, São Miguel do Guamá, São João de Pirabas, São João da Ponta, Tailândia Terra Alta, Tracuateua, Tomé-Açu, Vigia e Viseu,	49
Sudeste Paraense	Abel Figueiredo, Água Azul do Norte, Bom Jesus do Tocantins, Bannach, Breu Branco, Brejo Grande do Araguaia, Canaã dos Carajás, Conceição do Araguaia, Curionópolis, Cumaru do Norte, Dom Eliseu, Eldorado dos Carajás, Floresta do Araguaia, Goianésia do Pará, Itupiranga, Jacundá, Marabá, Nova Ipixuna, Novo Repartimento, Ourilândia do Norte, Paragominas, Palestina do Pará, Parauapebas, Pau D'Arco, Piçarra, Redenção, Rio Maria, Rondon do Pará, Sapucaia, São Domingos do Araguaia, São Geraldo do Araguaia, São João do Araguaia, São Félix do Xingu, Santana do Araguaia e Santa Maria das Barreiras, Tucumã, Tucuruí, Ulianópolis e Xinguara.	39
Sudoeste Paraense	Altamira, Anapu, Aveiro, Brasil Novo, Itaituba, Jacareacanga, Medicilândia, Novo Progresso, Pacajá, Rurópolis, Senador José Porfírio, Trairão Uruará, e Vitória do Xingu.	14
Total		143

Fontes: www.ibge.gov.br e www.integracao.gov.br