

# Estudo dos efeitos da vacina contra rubéola sobre o produto da gestação de mulheres vacinadas durante Campanha realizada no Estado de São Paulo em 2001, Brasil.

**Autor Principal: Helena Keico Sato**

**Coautores:** Andréia Sanajotta, Flávia Helena Ciccone, Inês Gonçalves, Inês Miguel, Claudia Montero, Walkyria Hercília Carneiro, Ana Sardinha Afonso, Márcia Theobaldo, Sueli Pires Curti, Cláudio Sérgio Pannuti, Vanda A.U.F. Souza, Geraldo Duarte, Joelma Andrade, Helaine Gutierrez, Mônica Aparecida Pessoto, Maria Célia Cervi, Edson Koji Suzuki, Clélia Maria S.S.Aranda, José Cássio de Moraes, Gabriel W. Oselka e Grupo de Trabalho para Vacina contra rubéola em gestantes.

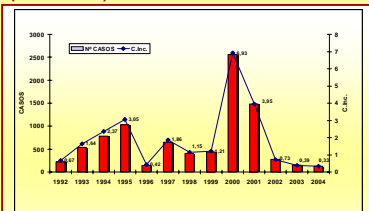
## Divisão de Imunização/Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"/ Coordenadoria de Controle de Doenças/Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Brasil.

### Antecedentes

A vacina contra rubéola é contra-indicada em gestantes, apesar de estudos publicados até o momento não terem identificado nenhum recém-nascido (RN) com manifestações clínicas compatíveis com a síndrome da rubéola congênita (SRC).

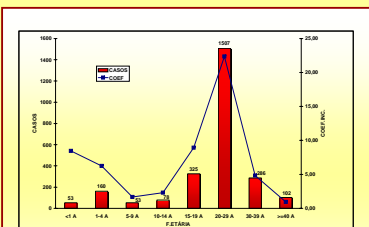
Em 2001, a Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), grupo assessor do Serviço de Saúde Pública dos EUA, analisou os dados relativos a 680 RN de mulheres suscetíveis a rubéola e vacinadas durante a gravidez ou nos três meses precedentes, dos Estados Unidos, Inglaterra, Suécia e Alemanha; as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

No ano de 2000 ocorreu uma epidemia no Estado de São Paulo e, à semelhança do que se verificou com a epidemia do sarampo, em 1997, houve deslocamento observou-se um deslocamento da faixa etária de incidência da doença para a população de adultos jovens. A maior proporção dos 2556 casos confirmados, ocorreu em pessoas de 20 a 29 anos de idade (58,6%), o risco de adoecimento foi também maior nesta faixa etária (23,7 casos/100 000 hab) (Gráfico 1e 2).



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

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



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

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

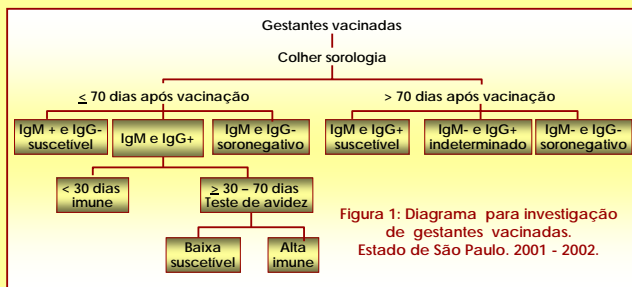
Com o objetivo de controlar a epidemia, foi proposto a realização de uma Campanha Estadual de Vacinação no Estado de São Paulo contra rubéola. A Campanha foi realizada em novembro de 2001 e tinha como meta a vacinação de cerca de 5 milhões de mulheres na faixa etária de 15 a 29 anos de idade. Como precaução, de acordo com a Norma do Programa Estadual de Imunizações optou-se por não vacinar gestantes e as mulheres vacinadas, deveriam ser orientadas a evitar a gravidez por um mês.

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

O objetivo deste estudo é: estimar o risco de infecção congênita pelo vírus da vacina contra rubéola nas gestantes suscetíveis; avaliar os recém-nascidos infectados pelo vírus da rubéola e verificar se apresentam síndrome da rubéola congênita e comparar o risco de ocorrência de aborto, baixo peso e prematuridade nas gestantes suscetíveis e imunes.

### 2. Metodologia

É um estudo de coorte prospectivo. A Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde, ao planejar e organizar a Campanha, implementou um Sistema Estadual de Notificação de Gestantes Vacinadas (SENGV). O Estado de São Paulo é dividido em 24 regionais administrativas de saúde, as Direções Regionais de Saúde (DIRS), cada uma tem uma equipe de Vigilância Epidemiológica que dentre as várias atribuições, coordena as ações do Programa Estadual de Imunizações que é executado pelos municípios da sua regional. Foram realizadas reuniões preparatórias com as 24 regionais que repassavam as informações para os seus respectivos municípios, no total 645. Foi elaborado um informe técnico com as justificativas da campanha, população alvo, informações relativas a vacina utilizada e as suas contra-indicações, ressaltando que mulheres grávidas não deveriam ser vacinadas, acrescentando a orientação de notificar o serviço de saúde, caso fosse vacinado. As gestantes vacinadas ou as mulheres que engravidaram até três meses após a vacinação, foram orientadas a procurar uma unidade de saúde, para preenchimento da ficha de notificação e solicitação de sorologia específica para rubéola. Coletou-se uma amostra de sangue, que foi encaminhada para o Instituto Adolfo Lutz.



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

As gestantes foram orientadas a retornar às unidades de saúde para serem informadas dos resultados dos exames. As suscetíveis e imunes foram convidadas a participar do estudo. Uma vez concordando, eram entrevistadas por profissionais treinados, respondendo a um questionário específico (Figura 1).

As gestantes suscetíveis para rubéola, foram orientadas quanto aos possíveis riscos teóricos para o seu bebê e também recebiam um "kit", para ser entregue na maternidade contendo: orientações específicas para coleta de sangue do RN, conservação e transporte do sangue para o laboratório.

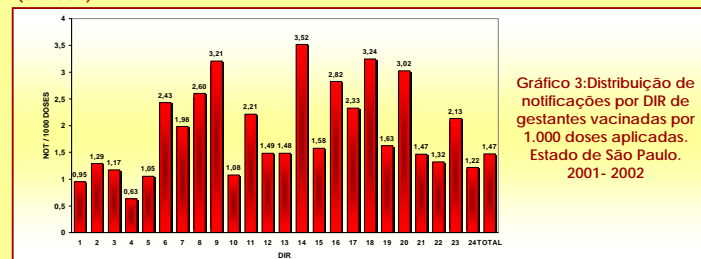
O entrevistador retornava ao domicílio das gestantes suscetíveis e imunes até 30 dias após o nascimento para obter informações relativas ao RN. E coletava amostra de sangue do RN de gestantes suscetíveis nas situações em que este procedimento não havia sido realizado no local de nascimento.

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

A idade de anticorpos IgG anti-rubéola, foi determinada utilizando-se um kit comercial (Enzygnost-rubella, Dade-Behring) e a uréia 8M como agente dissociante. Foram encaminhadas para realização do teste de avidéz as amostras colhidas entre 30 e 70 dias após a vacinação, com testes imunológicos para a pesquisa de anticorpos específicos contra a rubéola apresentando anticorpos específicos da classe IgM não reagente e da classe IgG reagente. Índices iguais ou inferiores a 30%, foram considerados de baixa avidéz.

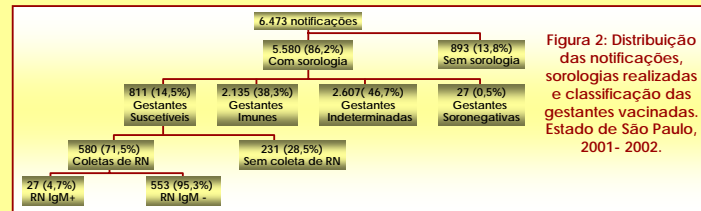
### Resultados

Durante a Campanha Estadual foram vacinadas 4.408.844 mulheres entre 15 a 29 anos de idade, atingindo-se uma cobertura vacinal de 91,16%. Foram notificadas 6473 mulheres grávidas vacinadas. Considerando-se que o total de mulheres vacinadas na campanha foi de 4.408.844 mulheres foram vacinadas, temos 1,47 gestantes vacinadas para cada 1000 doses aplicadas (Gráfico 3).



**Gráfico 3: Distribuição de notificações por DIR de gestantes vacinadas por 1.000 doses aplicadas. Estado de São Paulo. 2001 - 2002**

Do total das 6473 gestantes vacinadas, foram coletadas amostras de sangue em 5580 (86,2%). Destas, 811 (14,5%) eram suscetíveis no momento da vacinação, 2135 (38,3%) eram imunes, 2607 (46,7%) tinham situação imunológica considerada indeterminada e 27 (0,5%) permaneceram soronegativas após a vacinação. Para identificação dos RN infectados pelo vírus vacinal, foram coletadas amostras sanguíneas apenas dos RN das gestantes suscetíveis. Foram identificados 27 recém-nascidos com sorologia reagente para rubéola (IgM) e a taxa de infecção congênita pelo vírus vacinal foi de 4,7% (27/580). Nenhum recém-nascido apresentou malformações compatíveis com SRC.



**Figura 2: Distribuição das notificações, sorologias realizadas e classificação das gestantes vacinadas. Estado de São Paulo, 2001 - 2002.**

Para identificar os fatores de risco associados ao aborto, baixo peso e prematuridade e estimar o risco nas gestantes suscetíveis e imunes, foram entrevistadas 644 gestantes suscetíveis e 1433 imunes.

A idade média nas suscetíveis foi de 24 anos e nas imunes 23. A idade gestacional média ao serem vacinadas foi muito precoce: 3,1 semanas para as suscetíveis e 3,9 para as imunes. A maioria foi vacinada por desconhecer a própria gravidez no momento da vacinação. Em relação à ocorrência de aborto as taxas foram 5,3% (34/644) no grupo das suscetíveis e 7,2% (103/1433) no grupo das imunes. Para prematuridade, a taxa foi de 9,1% (55/605) no grupo das suscetíveis e 7,8% (102/1307) no das imunes. Para baixo peso ao nascer a taxa foi de 5,9% (36/608) no grupo das suscetíveis e 7,6% (100/1319) entre as mães imunes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos. No modelo final das análises utilizando a regressão logística multivariada, a suscetibilidade para rubéola não esteve associada com a ocorrência de baixo peso e nem com prematuridade.

Embora não tenha havido manifestações clínicas compatíveis com SRC, observou-se um maior risco de baixo peso ao nascer no grupo de RN infectados pelo vírus vacinal, comparando-se com o grupo de RN de mães suscetíveis (RR=4,5, IC 95%: 1,95-10,54, p=0,001). Em relação a prematuridade, observou-se situação semelhante: comparando-se os RN infectados pelo vírus vacinal com o grupo de RN de mães suscetíveis o risco relativo foi de 3,5 (IC95%: 1,55-7,91, p=0,005).

### Conclusões

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

Estes resultados aliados a impossibilidade de afastar completamente o risco de SRC em RN infectados pelo vírus vacinal, justificam que se mantenham a atual recomendação de não vacinar mulheres grávidas e a orientação de não engravidar nos próximos trinta dias após a vacinação.

Unitermos:

rubéola, síndrome da rubéola congênita, gravidez, vacina contra rubéola, eventos adversos.