

## **Preparando para Eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita (CRS): Sumário de um *Workshop* (oficina) sobre Eliminação da CRS nos Estados Unidos**

Susan E. Reef,<sup>1</sup> Stanley Plotkin,<sup>2</sup> José F.Cordero,<sup>1</sup> Michael Katz,<sup>3</sup> Louis Cooper,<sup>4</sup> Benjamin Schwartz,<sup>1</sup> Laura Zimmerman-Swain,<sup>1</sup> Maria Carolina Danovaro-Holliday,<sup>1</sup> Melinda Wharton<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa Nacional de Imunizações, Centro de Controle e Prevenção de Doenças, Atlanta, Georgia; <sup>2</sup>Aventis-Pasteur, Doylestown, Pensilvânia; <sup>3</sup>March of Dimes, e Universidade de Colúmbia, New York, New York.

A meta de eliminação da rubéola selvagem e síndrome da rubéola congênita (SRC) nos Estados Unidos em um futuro próximo está agora perto de ser alcançada, porque a incidência da rubéola tem sido mantida em baixos níveis de registro desde meado da década de 90. As estratégias de prevenção efetiva para eliminar a SRC e a rubéola requerem melhoria na vigilância da SRC e da infecção congênita da rubéola (ICR). O propósito do *workshop* foi revisar a epidemiologia da rubéola e SRC, como também as atuais práticas clínicas, diagnósticas e laboratoriais, para determinar se serão necessárias novas estratégias para o alcance e confirmação da eliminação da SRC. Os participantes do *workshop* concordaram que a vigilância para a SRC deve ser fortalecida, particularmente através do aumento das capacidades laboratoriais, e a definição de caso para SRC deve ser revisada para refletir a informação científica atualmente disponível. Mais métodos de estudos são necessários para identificar as populações e áreas geográficas de alto risco para rubéola e SRC e para a intensificação da identificação de crianças com SRC.

Com uma média de apenas 212 casos notificados de rubéola e 3 de síndrome da rubéola congênita (SRC) anualmente para os últimos 3 anos nos Estados Unidos, a meta nacional de eliminação da rubéola e SRC nativas em futuro próximo é factível [1]. Entretanto, a tarefa mais difícil persiste: identificar todos os casos que ocorrem nos Estados Unidos, direcionar as estratégias de prevenção e intervenção para as populações de alto risco, e documentar a eliminação de cepas de rubéola nativa.

Em 1969, quando as vacinas contra rubéola foram licenciadas nos Estados Unidos, foi realizado um painel de especialistas sobre rubéola e SRC para estabelecer definições de caso e classificações para categorizar os casos de SRC notificados ao Registro Nacional de Síndrome da Rubéola Congênita (NCRSR). Este protocolo foi estabelecido nos Estados Unidos para documentar o impacto do programa de vacinação contra a rubéola na incidência da SRC. No final da década de 90, vários fatores – o sucesso do programa de vacinação, a epidemiologia inconstante da rubéola e SRC nos Estados Unidos, e o desenvolvimento de novos métodos laboratoriais para a detecção da rubéola – levou à necessidade de reavaliação da definição atual de caso e métodos para a identificação dos casos de SRC.

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Foi realizado em Atlanta um *workshop* sobre eliminação da SRC, em maio de 1999. Este evento enfocou a epidemiologia e vigilância da SRC nos Estados Unidos, incluindo a o conjunto de conhecimentos de diagnóstico clínico e laboratorial, considerando que são elementos críticos para eliminação da rubéola e SRC. Os participantes do *workshop* foram encarregados de (1) identificar estratégias que intensificarão a confirmação de suspeita de SRC em recém-nascidos, (2) examinar o papel do teste de laboratório na avaliação desses recém-nascidos, e (3) identificar estratégias para intensificar a vigilância da SRC. Este relatório sumariza a epidemiologia, manifestações clínicas e avaliação clínica e laboratorial da SRC, revisa as sugestões dos participantes e inclui a definição de caso revisada.

Com os avanços nos métodos laboratoriais, a averiguação de todos os casos de infecção congênita por rubéola (ICR) é teoricamente possível; entretanto, muitos casos de ICR são provavelmente perdidos, devido a doença subclínica na mãe ou a dificuldade na mensuração de certos resultados (p. ex.: abortos terapêutico, abortos espontâneos e outros). Além do mais, atualmente nem todos os casos de SRC nos Estados Unidos são diagnosticados, embora a síndrome esteja claramente definida e bem estudada. A vigilância da SRC deve ser reforçada a fim de documentar a eliminação antes que de se tentar empregar a vigilância da ICR. Os membros do painel do *workshop* sugeriram que o emprego de recursos na melhoria da detecção e tratamento da SRC será mais benéfico que empregar recursos na detecção da ICR entre recém-nascidos assintomáticos.

**Definições utilizadas neste relatório.** “*Infecção congênita da rubéola*” (ICR) compreende todas as consequências associadas com infecção intrauterina por rubéola, incluindo abortamento terapêutico, natimorto, abortamento espontâneo, infecção apenas, ou conjunto de má formações congênitas. Este conjunto de má formações congênitas, denominado de “síndrome da rubéola congênita” (SRC), inclui combinações variáveis de diminuição da capacidade auditiva, defeitos oculares, e doença cardíaca congênita. “A infecção congênita da rubéola sem sinais de doença” descreve a condição de recém-nascidos infectados antes do nascimento que não tiverem sinais ou sintomas associados com SRC.

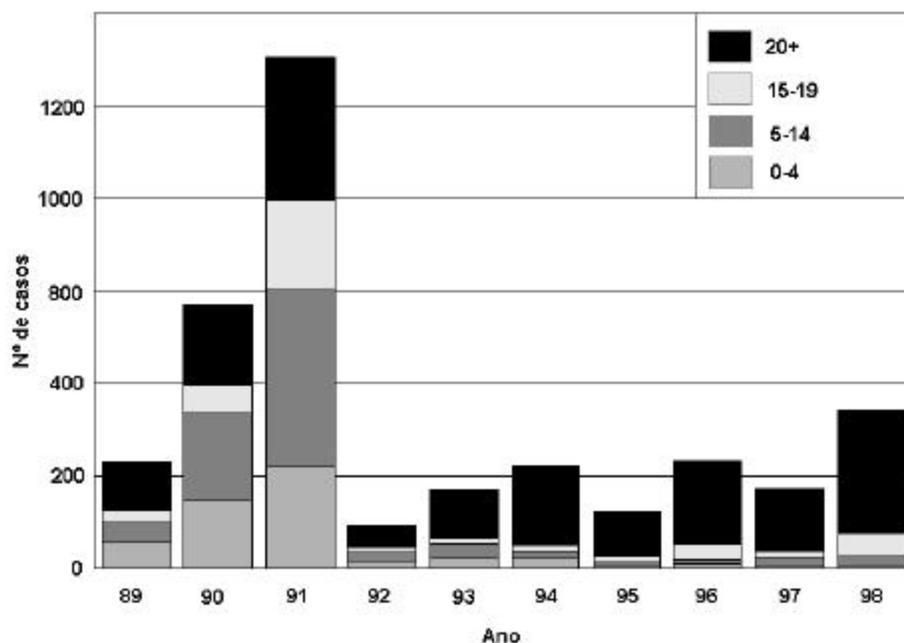
## Epidemiologia

### Situação Atual da Rubéola e SRC nos Estados Unidos

A rubéola e SRC estão próximas de serem eliminadas dos Estados Unidos como resultado da vacinação contra rubéola e estratégias de controle e eliminação instituídos há ~30 anos. Dos anos epidêmicos de 1964-1965 a 1998, o número de casos notificados de rubéola decresceu cerca de 99%; o número de casos de SRC também decresceu cerca de >99%. Desde o início da década de 1990, a epidemiologia da rubéola tem mudado nos Estados Unidos; previamente uma doença da infância, a rubéola [é agora notificada principalmente em adultos {2,3}]. Embora a incidência da rubéola tenha diminuído, a proporção de casos entre pessoas com idade  $\geq 20$  anos aumentou de 29% de casos notificados em 1991 para 79% em 1998 (Figura1).

A distribuição étnica dos casos de rubéola alterou-se nos anos recentes. Ocorreram 19 surtos de rubéola nos Estados Unidos desde a primavera de 1997 até 1999; em 14 desses,

mais de  $\frac{3}{4}$  dos casos confirmados ocorreram em hispânicos que migraram de outros países para os Estados Unidos. A rubéola de forma desproporcional afeta os hispânicos porque muitos nasceram em países que não realizam a vacinação contra a rubéola de forma rotineira ou que implementaram seus programas recentemente [3].



**Figura 1. Número de casos de rubéola (em pessoas cujas idades eram conhecidas) nos Estados Unidos, por ano e faixa etária (faixas de idade em anos), durante 1989-1998.**

A informação sobre o país de nascimento dos casos de rubéola notificados nos Estados Unidos tem sido coletada desde o final de 1997. Nos 4 surtos nos Estados Unidos que ocorreram em 1997 e 1998, aproximadamente três quartos das 175 pessoas com rubéola confirmada nasceram no México, América Central, ou Caribe. As pessoas nascidas no México representaram 30% dos casos confirmados neste surto, enquanto que as pessoas nascidas na América Central e no Caribe representaram 43%; os nascidos na América do Sul representaram 9% do total.

Os métodos de laboratório são necessários para documentar de forma conclusiva a origem da cepa do vírus da rubéola. A tipagem molecular já está se estabelecendo como uma ferramenta epidemiológica importante nos programas de pólio e sarampo e, mais recentemente, tem se tornado disponível para a rubéola [4]. A tipagem molecular do vírus da rubéola nos Estados Unidos é essencial para o entendimento da fonte e disseminação dos surtos da rubéola e casos de SRC e para a documentação das variações da cepa da rubéola durante todo o tempo e áreas geográficas.

Desde o final de 1996, as amostras clínicas ou isolamento de vírus em quase todo surto principais nos Estados Unidos têm sido tipificadas com sucesso, e os dois principais grupos genotípicos identificados. O primeiro grupo consistiu de cepa muito similar que sugere importação. Estas cepas causaram surtos fora dos Estados Unidos, como também na Flórida em 1997 e em New York e New England em 1998 [5,6]. Estes casos foram classificados

como nativos, porém provavelmente foram causados por cepas não nativas. O segundo grupo genotípico consistiu de sequências de cepas mais diversas associadas com surtos na Carolina do Norte e Kansas e com casos isolados de SRC na Carolina do Sul, Minnesota, Arizona e Califórnia. A diversidade deste grupo foi mais característica de cepas endêmicas. Estas cepas são diferentes das cepas endêmicas encontradas de 1960 a 1970, as quais pareciam ter desaparecido, indicando uma interrupção provável na sua transmissão. Este achado é consistente com os altos níveis de cobertura vacinal após o início do programa de vacinação em 1969.

### **Identificação dos Grupos e Áreas Geográficas de Alto Risco**

Para determinar quem está sob risco de dar à luz a uma criança com SRC, os casos notificados de SRC entre os recém-nascidos da Califórnia de 1990 a maio de 1999 foram revisados. Durante este período, 48 mulheres deram à luz a 49 crianças com SRC. Entre 47 (96%) das 49 crianças, o diagnóstico de SRC foi confirmado por testes laboratoriais, por teste positivo para anticorpos IgM ou por isolamento do vírus da rubéola; as duas crianças restantes (4%) tinham uma síndrome que era clinicamente compatível com SRC [7]. A maioria das crianças com SRC (37) nasceram de 1990 a 1992, um período de aumento da incidência da rubéola nos Estados Unidos [8]. Os demais foram casos isolados que ocorreram em comunidades sem documentação de circulação recente do vírus da rubéola. Os casos de SRC foram concentrados em regiões densamente habitadas, tais como Los Angeles e San Diego.

A demografia materna nos casos de SRC foram similar durante todo o período do estudo. A idade média no ato do parto foi de 23 anos (variação, 15-23 anos). Os casos ocorreram desproporcionalmente entre recém-nascidos de mães mais jovens. Na Califórnia, 35% das crianças são de mulheres com  $\geq 30$  anos de idade, comparados com apenas 20% entre as mães dos casos. Das 48 mulheres, 35 (73%) se identificaram como hispânicas, 7 (15%) como brancas, 5 (10%) como pretas, e 1 (2%) como asiática. Durante 1990-1999, apenas 17% de todos os nascimentos da Califórnia ocorreram de mulheres estrangeiras, porém 29 (60%) tiveram ao menos 1 gravidez anterior, com 10 (43%) de 24 ocorridas nos Estados Unidos. Elas não tinham sido vacinadas, a despeito da recomendação para a vacinação pós-parto de todas as mulheres suscetíveis à rubéola nos Estados Unidos [9].

A maioria das mães das 49 crianças receberam assistência pré-natal, com uma média de 5 visitas. Entretanto, 26% das mães das crianças-casos não receberam cuidados pré-natais ou nenhum cuidado até o terceiro trimestre da gravidez, comparados com 5% de todas as mães da Califórnia que não recebem cuidados pré-natais ou os recebem apenas no final da gestação. Estas mães, receberam os cuidados pré-natais no final da gestação, e a infecção por rubéola foi contraída no início da gravidez; consequentemente, o teste sorológico de rotina para rubéola como parte do pré-natal forneceu resultados enganosos. A sorologia da IgG para rubéola como rotina após a infecção, porém antes do parto, mostrou imunidade materna, levando os médicos a inicialmente excluírem a SRC do diagnóstico diferencial.

A caracterização da demografia materna para as crianças com SRC permite o desenvolvimento e implementação de intervenções para a prevenção de casos de SRC

futuros. Os recursos nos níveis federal, estaduais e locais podem ser usados no desenvolvimento dessas intervenções.

## **A Rubéola nas Américas**

O aumento do número de viagens internacionais e migrações para os Estados Unidos têm tornado necessário para os serviços de saúde pública a contínua avaliação do impacto da doença importada e políticas de imunizações de outros países sobre a epidemiologia da rubéola e SRC. Atualmente, a rubéola oriunda da América Latina é o principal contribuinte para a epidemiologia de rubéola e SRC nos Estados Unidos. O empenho intensificado da Organização Pan Americana de Saúde no programa de eliminação do sarampo tem resultado em maior atenção para a epidemiologia da rubéola na região. Um número maior de países estão atualmente realizando testes para o sarampo, porém estão também documentando números mais altos de casos de rubéola [10,11]. Em 1997, ~95.000 casos de rubéola foram notificados em ~28 países da América Latina e do Caribe. No México, a investigação laboratorial de casos suspeitos de sarampo revelaram que 46.7% foram positivos para anticorpos IgM para rubéola. A investigação laboratorial de casos suspeitos de sarampo no Caribe de Língua Inglesa em 1996 e 1997 mostraram resultados similares, com 30% de casos com teste positivo para a infecção por rubéola.

Embora a epidemiologia da rubéola caminhe para uma definição na América Latina e Caribe, a epidemiologia da SRC permanece menos definida. Trinta e um casos de SRC foram notificados pelo Caribe de Língua Inglesa em 1997 e 1998. Uma resolução determinando que todo esforço seja feito para eliminar a rubéola e para prevenir novos casos de SRC na Comunidade Caribenha até o final do ano 2000 foi aprovada pelo Departamento do Conselho Social e Humano em abril de 1998 [12]. Visando essa meta, a vigilância tem sido implementada para documentar a ocorrência de SRC como uma indicação da circulação recente do vírus da rubéola e para identificar soluções de continuidade na estratégia de eliminação da rubéola. As recomendações para o controle e eliminação nas Américas incluem melhoria das medidas de vigilância, uso disseminado da vacina contra a rubéola na América Latina e estabelecimento de uma meta regional para eliminação da rubéola [13,14].

## **Valor Preditivo da Atual Definição de Caso na Identificação de Casos de SRC**

A atual definição de vigilância de caso foi examinada para determinar se a sensibilidade poderá ser incrementada através do realçamento de defeitos que ocorrem nos casos de SRC e se o diagnóstico clínico poderá ser intensificado pela definição da combinação dos defeitos comuns. A literatura foi revisada e os banco de dados do NCRSR e 2 hospitais foram analisados; os dados do hospital e NCRSR também foram usados para avaliar o valor positivo preditivo (PPV) dos defeitos únicos e a combinação de defeitos. A definição de vigilância de caso dos Estados Unidos foi também comparada com aquela usada no Reino Unido.

A definição de caso de SRC nos Estados Unidos avaliada pelos participantes do *workshop* foi revisada e aprovada em 1996 pelos Conselho de Epidemiologista do Estado e

Territórios e foi publicada no Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR), em 1997 [7]. As mudanças feitas em 1999 para a classificação de caso (tabela 1) e a descrição clínica e critério laboratorial para diagnóstico (tabela 2) estão em destaque.

**Tabela 1.** Revisão da classificação dos casos de síndrome da rubéola congênita (SRC) para os Estados Unidos.

<b>Classificação de caso</b>	<b>Classificação de caso de 1997</b>	<b>Classificação de caso revisada em 1999</b>
Confirmado	Um caso <i>clínicamente</i> compatível que seja confirmado laboratorialmente.	Caso clinicamente consistente confirmado por laboratório.
Provável	Caso sem confirmação laboratorial e que tenha 2 complicações listadas em (A), ou 1 complicação de (A) <sup>a</sup> e 1 de (B) <sup>a</sup> e ausência de evidência de qualquer outra etiologia	Ver descrição clínica.
Possível	Alguns achados clínicos compatíveis porém que não atendem o critério para um caso compatível.	Alguns achados clínicos compatíveis, porém que não atendem o critério para um caso compatível.
Apenas Infecção (IRC)	Apenas evidência laboratorial de infecção; sem quaisquer sintomas clínicos ou sinais.	Apenas evidência laboratorial de infecção; sem quaisquer sintomas ou sinais clínicos.

<sup>a</sup>Ver **tabela 2** para definições de categorias.

### **Análise da Literatura Médica e Registro Nacional de SRC Referente as Manifestações Clínicas da SRC**

O sistema de vigilância de SRC dos Estados Unidos, iniciado em 1969, é um sistema passivo através do qual os departamentos de saúde estaduais e locais recebem notificações de recém-nascidos com SRC e então submete as notificações ao NCRSR no Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Os dados sobre interrupção de gravidez associada a rubéola não são coletados.

Cento e oito artigos foram identificados para a revisão de literatura. A análise foi restringida àquelas notificações que incluíram teste laboratorial dos recém-nascidos. Dos 74 artigos que evoluíram com manifestações clínicas, 28 incluíam confirmação laboratorial; desses 28, 11 artigos de estudos prospectivos e 9 retrospectivos foram utilizados para calcular a frequência da ocorrência de defeitos individuais entre os casos de SRC. Para determinar as proporções de casos de SRC com defeito único verso defeitos múltiplos, 17 artigos (9 retrospectivos e 8 prospectivos) foram usados; 3 artigos prospectivos relataram um subgrupo de estudos maiores e não foram incluídos na análise proporcional. As frequências das manifestações clínicas mais comuns na revisão de literatura foram similares àquelas notificadas (tabela 3) [35]. Diminuição da capacidade auditiva foi a manifestação clínica mais frequente de SRC e foi mais provável de estar presente como defeito único que as outras manifestações clínicas (p. ex., catarata ou cardiopatia).

Entre os recém-nascidos com SRC confirmada no NCRSR, 13% tinham apenas 1 defeito, 24% tinham 2 defeitos, 63% tinham  $\geq 3$  defeitos, embora essa tendência também foi aparente na literatura, relativamente mais casos na literatura tiveram apenas 1 ou 2 defeitos. Esta referência pode refletir vício de vigilância passiva em notificação mais completa de casos graves. As associações de outros defeitos com cardiopatias foram similares na

literatura e NCRSR. Por exemplo, ~50% dos pacientes casos com cardiopatia também tinham catarata. Diferenças notáveis entre a diminuição da capacidade auditiva e catarata ou cardiopatia também refletem as limitações de um sistema de vigilância passiva.

**Tabela 2.** Revisões para a descrição clínica e critério laboratorial para a definição de caso de síndrome da rubéola congênita (SRC) para os Estados Unidos.

	<b>Definição de caso de 1997</b>	<b>Definição de caso revisada em 1999</b>
Definição de caso clínico	Presença de qualquer defeito(s) ou dados laboratoriais consistentes com infecção congênita por rubéola.	Presença de qualquer defeito(s) ou dados laboratoriais consistentes com infecção congênita por rubéola. As crianças com SRC normalmente apresenta >1 sinal ou sintoma consistente com infecção congênita por rubéola. Entretanto, as crianças podem apresentar defeito único. O prejuízo auditivo é mais comum isoladamente.
Descrição clínica	Uma doença que normalmente se manifesta na infância, resultante de infecção por rubéola no útero e caracterizada pelos sinais ou sintomas das seguintes categorias: (categoria A) catarata/glaucoma congênito, cardiopatia congênita (mais comumente persistência do duto arteriovenoso ou estenose periférica da artéria pulmonar), retinopatia pigmentar; (categoria B) púrpura, esplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalite, doença da radiotransparência óssea.	Uma doença que normalmente se manifesta na infância, resultante de uma infecção por rubéola no útero e caracterizada por sinais ou sintomas das seguintes categorias: (categoria A) catarata/glaucoma congênito, cardiopatia congênita (sendo mais comum a persistência do duto artério-venoso ou estenose da artéria pulmonar periférica), danos auditivos, retinopatia pigmentar; (categoria B) púrpura, hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, retardo do crescimento, retardo mental, meningoencefalite, radiotransparência óssea.
Critério laboratorial para diagnóstico	Isolamento do vírus da rubéola ou demonstração de anticorpo IgM para rubéola ou de nível de anticorpo IgG para rubéola no recém-nascido que persiste em nível mais alto e por um período mais longo que o esperado da transferência passiva materna (p. ex.: não desce na faixa esperada de 2 vezes a diluição por mês).	Isolamento do vírus da rubéola ou demonstração de anticorpo IgM rubéola-específico ou de nível de anticorpo IgG no recém-nascido que persiste em nível mais alto e por um período de tempo maior que o esperado da transferência passiva de anticorpo materno (p. e.: não desce na proporção esperada de uma vez a diluição por mês); PVR positiva para o vírus da rubéola.

### **Valor Preditivo Positivo Específico Estimado para Defeito Congênito**

O VPP específico estimado para defeitos congênitos para detectar casos de SRC foram calculadas com o uso de 2 banco de dados de altas hospitalares que registram cardiopatias congênitas associadas a SRC. O Projeto de Utilização de Cuidado a Saúde coleta

informação de alta de recém-nascidos em 9 estados; ~1 milhão de nascidos vivos recebem alta a cada ano (cerca de um quarto da coorte anual de recém-nascidos) estão incluídos. O Programa de Defeito Congênito da Metrópole de Atlanta é um sistema de vigilância ativo, baseado na população, que identifica defeitos estruturais em crianças de 0-6 anos, ~40.000 nascidos vivos ou mortes fetais são monitorados a cada ano. Nesta análise, os dados do Projeto de Utilização de Cuidados a Saúde de 1990 a 1993 e os dados do Programa de Defeitos Congênitos da Metrópole de Atlanta de 1993 a 1997 foram usados.

Para calcular o VPP, a proporção de casos confirmados de SRC com defeitos específicos (como registrado pelo NCRSR) foi dividido pelo número de defeitos específicos por ano. Para defeitos únicos associados com SRC, como a catarata, os prejuízos auditivos, o peso ao nascer (<2.500 g), o VPP foi <1%. O VPP para a ocorrência de defeitos cardíacos selecionados (por exemplo duto artério-venoso persistente, estenose pulmonar periférica, estenose da válvula pulmonar) e cataratas na mesma criança foi 63% com uso dos quadros de prevalência do Programa de Defeitos Congênitos da Metrópole de Atlanta. Então, o VPP foi muito melhor para a combinação de >2 defeitos que para um defeito único. Além do mais, considerando que estas combinações são incomuns, a triagem de todas as crianças com estas combinações poderá ser uma estratégia de custo-efetividade para identificação dos recém-nascidos com SRC.

### **Programa Nacional de Vigilância da Rubéola Congênita, Reino Unido**

Em contraste com os Estados Unidos, o Reino Unido realizou vigilância ativa para a rubéola. A vigilância da rubéola no Reino Unido é multifacetária e compreende a vigilância para os neonatos/crianças com rubéola congênita, abortos associados a rubéola, vacinação, taxa de suscetibilidade a rubéola entre mulheres gestantes e taxa de infecção, que são coletadas de relatórios e notificações de laboratório. A definição de caso do Reino Unido difere da definição de caso dos Estados Unidos em um ponto significativo: a confirmação laboratorial ou suspeita clínica de rubéola na mãe durante a gestação é uma alternativa aceitável para confirmação do vírus da rubéola ou anticorpos na criança (tabela 2).

Relatórios do sistema de vigilância e de laboratórios e da Unidade de Vigilância Pediátrica Britânica. A rubéola congênita é incluída como 1 das 8-12 condições raras monitoradas pela unidade. Mensalmente “os cartões de relatórios são enviados para todos os 1.600 membros consultores pediatras do Real Colégio de Pediatria e Saúde da Criança [37]. Os cartões são devolvidos se alguma das condições for observada; a taxa de resposta é consistentemente ~94%. Atualmente, 1.116 indivíduos nascidos desde 1965 estão registrados no Programa Nacional de SRC desde que foi estabelecido em 1971; 871 destes têm rubéola congênita confirmada ou são compatíveis e 245 são casos possíveis. Dos 871 recém-nascidos com rubéola confirmada ou compatíveis, 220 foram inicialmente diagnosticados com ICR, destes, apenas um terço tinha SRC no último seguimento (idade média, 9 anos). Cerca de 10% dos indivíduos registrados são conhecidos como falecidos, três quartos deles como crianças menores de 1 ano; a maioria das mortes foram devido a complicações associadas com cardiopatia co. Foram relatados 7 casos de câncer. A seqüela mais tardia em um seguimento médio de 10.7 anos incluiu 7 distúrbio da tireóide e 7 casos de diabetes mellitus.

## **Triagem Abrangente para Indicação de Manifestações de SRC**

As cardiopatias, cataratas e problemas da audição são alguns dos defeitos mais clássicos associados com recém-nascidos com SRC. Os padrões para elaborar o diagnóstico desses defeitos específicos associados têm mudado significativamente desde a década passada a partir da disponibilização de tecnologias mais novas. Com as novas recomendações para o teste universal direcionado as deficiências auditivas, a incorporação dessas recomendações a vigilância da SRC, nacionalmente, pode melhorar a averiguação de recém-nascidos com SRC.

### **Avaliação de Recém-nascidos com Suspeita de Deficiência Auditiva**

*As deficiências auditivas é o defeito individual mais comum em recém-nascidos com SRC.* A Junta do Comitê de Audição na Infância e a Academia Americana de Pediatria tem defendido a triagem auditiva universal de recém-nascidos nos Estados Unidos [39, 40]; ambas as entidades endossam essa triagem universal em recém-nascidos antes dos 3 meses de idade e recomendam as medidas de intervenção antes dos 6 meses de idade. Recomendam que a triagem universal da audição seja realizada como parte dos cuidados padrões direcionados aos recém-nascidos antes de suas altas hospitalares. Os resultados de relatórios baseados em evidências recentemente publicados demonstram realçamento do desenvolvimento da fala e da linguagem, como também o sucesso eventual na escola, para crianças com deficiência auditiva se elas são identificadas precocemente e se a intervenção iniciada imediatamente [41-43]. Além disso, a detecção da deficiência auditiva pode significativamente melhorar a averiguação de casos de SRC.

Em 1994, a Junta do Comitê de Audição Infantil definiu uma perda auditiva de 30-dB como o nível alvo para identificação de deficiência auditiva, tendo como base que a deficiência auditiva a este nível, e maior na frequência, tem um importante impacto no reconhecimento da fala. Para detectar este nível alvo, 1 ou 2 medições fisiológicas podem ser usadas em enfermarias de bebês saudáveis e enfermarias de cuidados intensivos: emissão otoacústica (EOAs) e resposta auditiva evocada do tronco cerebral (ABR). Cada metodologia tem intensidades e limitações.

As intensidades da ABR como ferramenta de triagem incluem as seguintes: (1) resposta estável não influenciada pelo nível de sonolência do bebê; (2) uma resposta detectável na presença de problemas leves do ouvido médio; e (3) resposta detectável mesmo em meio ambiente relativamente barulhento, como em unidade de terapia intensiva neonatal. As limitações incluem (1) a necessidade de eletrodos de registro, que aumenta o custo e tempo necessários para realização do teste; e (2) a possível influência do estado neurológico sobre a resposta do bebê. Como ferramenta de triagem, as EOAs tem vários pontos fortes: (1) As EOAs estão presentes virtualmente em todos os indivíduos que podem ouvir  $\leq 20$  dB; (2) as emissões são uma medida direta do estado coclear; (3) a emissão não é afetada pelo estado neurológico do bebê porque se origina das células dos pelos do ouvido interno (cóclea); e (4) o teste não requer o uso de eletrodos. As limitações do método EOE incluem as seguintes: (1) nível de barulho ambiental é crítico porque a EOE usa um som como resposta; (2) as emissões não podem ser registradas se o canal auditivo do bebê estiver bloqueado com fragmentos ou se existir efusão líquida no ouvido médio; e (3) a

especificidade da triagem por EOA é menor que a do teste ABR, resultando em uma taxa referencial mais alta.

Em 1993, o painel de consenso dos Institutos Nacionais de Saúde recomendou um protocolo de triagem de 2 estágios durante a permanência do recém-nascido no hospital, o qual inclui uma triagem EOA inicial, seguida por uma triagem ABR antes da alta dos recém-nascidos que não forem aprovados no teste EOA inicial.

**Tabela 3 – Comparação de dados de estudos prospectivos e dados apresentados no livro texto padrão de doenças infecciosas em pediatria referentes as frequências de deficiências selecionadas em recém-nascidos com síndrome da rubéola congênita.**

Manifestações clínicas	Nº de estudos	Indivíduos no estudo	Indivíduos previamente notificados. <sup>a</sup> %
Deficiência auditiva	10	68/113 (60)	80-90
Cardiopatía	9	45/100 (45)	-
Duto artérovénoso persistente	3	9/45 (20)	30
Estenose pulmonar periférica	3	6/49 (12)	25 <sup>b</sup>
Microcefalia	3	13/49 (27)	Raro
Catarata	3	16/65 (25)	35
Baixo Peso ao nascer (<2.500 g)	2	5/22 (23)	50-85
Hepatoesplenomegalia	6	13/67 (19)	10-20
Púrpura	5	11/65 (17)	5-10
Retardo mental	2	2/15 (13)	10-20
Meningoencefalite	3	5/49 (10)	10-20
Radiotransparência óssea	3	3/43 (7)	10-20
Retinopatia	3	2/44 (5)	35

NOTA. Os dados são proporções (%) de indivíduos, a não ser que tenham outra indicação.

<sup>a</sup> Em [35].

<sup>b</sup> Inclui hipoplasia da artéria pulmonar, estenose supra-avicular, estenose da válvula, e estenose do ramo periférico.

A triagem auditiva de recém-nascidos tem se envolvido de forma significativa com o desenvolvimento de tecnologia automatizada que melhora simultaneamente a qualidade enquanto reduz a necessidade de pessoal altamente especializado.

O custo por recém-nascido triado primariamente depende do (1) custo do equipamento, suprimentos e simplicidades; (2) tempo necessário para concluir a triagem; e (3) salário (incluindo benefícios) do pessoal que faz a triagem. Existem custos adicionais associados com o gerenciamento dos dados e a garantia de que os recém-nascidos que forem identificados como portadores de deficiência auditiva recebam acompanhamento adequado. O custo médio por recém-nascido atual relatado varia de \$18 a \$39, independente da tecnologia usada no programa.

Com as recomendações da Academia Americana de Pediatria e a Junta do Comitê de Audição Infantil para incorporação de triagem auditiva de recém-nascido na rotina das instituições que prestam cuidados a recém-nascidos é necessário assegurar (1) a capacidade para triagem acurada, com taxas referenciais que não excedam a 5%, (2) planejamentos

para seguimento em tempo hábil nos referenciais de programa de triagem, e (3) articulações entre o acompanhamento diagnóstico e os serviços de intervenção imediata.

### **Avaliação dos Recém-nascidos com Suspeita de Deficiência Visual**

A observação feita por Sir Norman Gregg em 1941 sobre a catarata congênita mudou a crença de que a rubéola era uma doença benigna (44). As deficiências oftalmológicas associadas com SRC incluem catarata, microftalmo/microcórnea, retinopatia pigmentar e glaucoma. Em um estudo prospectivo de 1200 crianças envolvidas durante os anos epidêmicos de 1963-64, foram identificadas 139 crianças com rubéola congênita. Um adicional de 189 crianças com rubéola congênita não envolvidas no estudo prospectivo foram identificadas, o que resultou em um acompanhamento de 328 casos de SRC [45]. Daqueles 328 casos, 54 (16%) tinham catarata, 78 (24%) tinham retinopatia, e 58 (18%) tinham estrabismo. A maioria das cataratas foi identificada 12-43 dias após o parto, e 44 (81%) apresentaram a forma bilateral. Infelizmente, os resultados cirúrgicos dos recém-nascidos com catarata são insatisfatórios devido a inflamações graves. Nas crianças com retinopatia, os achados foram a forma bilateral em 65 (83%). Mais de 60% desses recém-nascidos não tinham catarata ou glaucoma. Em um outro estudo, a combinação de microftalmos e catarata foi associada com rubéola intrauterina.

Um pediatra deve estar capacitado para diagnosticar a catarata, porém a apresentação de retinopatia pigmentar é completamente variável e pode ser desafio para o diagnóstico, mesmo para oftalmologistas.

### **Avaliação de Recém-nascidos com Suspeita de Cardiopatias**

As anormalidades cardíacas – em particular, as cardiopatias estruturais congênitas – são achados clássicos em recém-nascidos com SRC. Uma revisão de averiguação prospectiva de casos de SRC observou cardiopatias congênitas em 40%-50%. Dos recém-nascidos com SRC e cardiopatia congênita, a maioria (90%) tem defeitos de “fluxo”, especialmente persistência do duto arteriovenoso (20%) e estenose pulmonar periférica (10%-20%); ambos ocorrem mais comumente em recém nascidos com SRC, que naqueles com doença cardíaca congênita não relacionadas a SRC [46]. Outras anormalidades cardíacas, como a estenose arterial periférica e anormalidades miocárdicas têm sido relatadas raramente. As anormalidades valvulares incluem estenose valvular pulmonar, displasia polivalvular e estenose valvular aórtica.

A frequência das anormalidades cardíacas na SRC (~50%) é suficientemente alta para exigir um exame cardiológico detalhado de todos os pacientes suspeitos de ter SRC. Isto deverá incluir ausculta e palpação do pré-córdio e artérias periféricas, como também mensuração da pressão sanguínea. Os murmúrios da estenose pulmonar periférica e duto arteriovenoso são distintos; entretanto, nem sempre são diagnósticos e podem mascarar patologia cardíaca obscura. Se um murmúrio estiver presente, está indicada uma consulta especializada em cardiologia, incluindo ecocardiografia.

Um caminho alternativo é utilizar ecocardiografia prospectiva para todos os pacientes suspeitos de SRC. Os pacientes com SRC e cardiopatia congênita são manuseados clínica e

cirurgicamente da mesma maneira que os pacientes não SRC. Para alguns pacientes, as técnicas de cateterização terapêutica (p. ex.: fechamento do duto arterial, e dilatação por balão da válvula pulmonar) podem ter preferência em relação a cirurgia, dependendo dos recursos e função do paciente.

## **Discussões Laboratoriais para Diagnóstico de Recém-nascidos com SRC**

### **Teste Laboratorial Sorológico, Viroológico e PRC para SRC**

A disponibilidade de métodos de laboratório para o diagnóstico e confirmação de rubéola é uma ferramenta crítica para a eliminação da rubéola nativa e a SRC nos Estados Unidos. Além disso, considerando que uma das principais influências sobre a epidemiologia da rubéola e SRC nos Estados Unidos são a circulação do vírus e controle da rubéola em países em desenvolvimento, a documentação da atividade da rubéola e o sucesso do controle da rubéola por toda a parte do mundo também são importantes.

O custo, tempo para completar o ensaio e habilidade necessária varia por ensaio. O teste mais comumente utilizado é o da IgM. Entretanto, mesmo um ensaio de IgM muito sensível pode falhar na detecção dos níveis de IgM da rubéola que tende a reduzir para duvidoso ou negativa aos 3-6 meses de idade. Qual teste de IgM para rubéola escolher é também importante, considerando que alguns deles não foram adequadamente avaliados para o diagnóstico da SRC. O isolamento viral e ensaios linfoproliferativos também podem ser de utilidade porém são difíceis. Recentemente, a PCR foi desenvolvida para a detecção de RNA da rubéola. A PCR é mais sensível que o isolamento do vírus; entretanto, em países em desenvolvimento, nenhum dos dois é prático. Por muitas razões, incluindo as capacidades laboratoriais e custos, o teste de IgM e IgG para a infecção por rubéola são mais prováveis de estarem disponíveis em países em desenvolvimento.

### **Capacidade Atual e Planos Futuros para o Diagnóstico da SRC nos Estados Unidos**

Com o aumento do sucesso da eliminação do sarampo no hemisfério Ocidental. A detecção e controle da rubéola tem aumentado sua importância. Desde novembro de 1998, tem havido uma concentração de esforços para realçar a capacidade laboratorial de teste para rubéola no CDC. Atualmente os ensaios disponíveis incluem testes para IgG e IgM rubéola-específico (Laboratório de Rubéola, CDC) e PCR rubéola-específica (Universidade do Estado de Georgia, Atlanta).

Atualmente nos Estados Unidos, aproximadamente metade dos testes sorológicos para rubéola são realizados em laboratórios comerciais, e cerca de metade dos isolamentos de vírus são realizados em laboratórios hospitalares ou centros de pesquisas. Alguns dos testes para rubéola são realizados em laboratórios de saúde pública locais ou estaduais. De 9 recém-nascidos com SRC nascidos em 1998, apenas um caso teve confirmação sorológica no CDC.

Em 1997, os laboratórios estaduais foram examinados para avaliar a disponibilidade e capacidade para realização de teste para anticorpo e virologia da rubéola. Dos 50 estados e

Porto Rico, 30 (60%) realizaram teste para anticorpo IgM rubéola-específico. Quatorze estados (47%) usaram um EIA; desses, 31% usaram IgM-captura. O isolamento do vírus da rubéola estava disponível em 11 estados (22%), e nenhum laboratório estadual realizou PCR para o RNA do vírus da rubéola. Apenas 3 estados relataram a realização de >100 testes anuais de laboratório para rubéola.

A proposta de novas atividades para realçar a vigilância da SRC e rubéola incluem o desenvolvimento de (1) uma média de coleta (fixa) para PCR e isolamento do vírus, (2) protocolos para a coleta de amostras, e (3) protocolos para a detecção direta de RNA da rubéola em amostras clínicas. A meta para estas novas atividades é desenvolver ou estar compatível com os protocolos existentes para o sarampo e diminuir o tempo e mão-de-obra necessários para uma investigação epidemiológica.

### **Resumos da Discussão de Grupo**

(1) Para recém-nascidos que não estejam epidemiologicamente relacionados a exposição a rubéola ou infecção, que achados clínicos devem garantir uma avaliação maior para SRC? Todos os participantes indicaram que o sistema de vigilância atual fornece um fundamento forte, porém são necessárias mudanças modestas para melhorar a averiguação da SRC. Eles ofereceram 2 caminhos. Uma valiação clínica enfatizada e teste sorológico de recém-nascidos com alguma patologia única associada com SRC (p. e.: deficiência auditiva, catarata, persistência do duto arterial, ou glaucoma infantil). Com a recomendação da triagem universal auditiva de recém-nascidos em fevereiro de 1999 pela Academia Americana de Pediatria, uma estratégia para melhorar a vigilância da SRC seria realizar o teste de IgM nos recém-nascidos com deficiência auditiva que forem identificados através da triagem. Esta recomendação fornece uma nova oportunidade para a identificação de recém-nascidos com SRC, porque a deficiência auditiva é o defeito isolado mais comum associado com SRC.

A segunda alternativa oferecida foi o seguimento dos recém-nascidos com manifestações menos específicas de SRC, por exemplo, crianças menores para a idade gestacional ou que tenham infecções persistentes como pneumonia, hepatite, ou nefrite. Embora muitas crianças com SRC sejam menores em relação a idade gestacional, alguns participantes avisaram que o uso de uma faixa mais larga de achados clínicos para provocar as avaliações de seguimento poderiam provavelmente não serem adotadas largamente, porque uma alta taxa de resultados negativos levaria a descontinuidade da prática. Além disso, os participantes chamaram a atenção de que os recém-nascidos com manifestações menos comuns normalmente também têm  $\geq 1$  dos sinais ou sintomas clássicos. Independente do critério de inclusão, a chave para identificar esses recém-nascidos e diagnosticar suas SRC é aumentar a atenção dos médicos para os sinais e sintomas clássicos e não clássicos miríades da SRC.

(2) Qual é a avaliação laboratorial adequada para recém-nascidos com suspeita de SRC? Qual deve ser a participação da PCR no diagnóstico e seguimento? Todos os participantes concordaram que o método de captura da IgM é o teste de preferência inicial para diagnóstico de SRC. Para alcançar a sensibilidade, o teste de IgM deve ser realizado dentro dos primeiros 2 meses após o nascimento; entretanto, a IgM rubéola-

específica pode ser detectada até 1 ano de idade. Outros métodos de testes discutidos para avaliação de um recém-nascido com suspeita de SRC incluíram o teste de persistência e avidéz da IgG. Durante o primeiro ano de vida, a persistência de anticorpos IgG além do declínio normal de anticorpo materno é um indicador satisfatoriamente confiável de infecção congênita e é um indicador particularmente bom entre 6 e 12 meses de idade. O teste de avidéz para anticorpos IgG está se tornando de largo uso; entretanto, seu valor na cofirmação de ICR é desconhecido e necessita de maior avaliação.

Alguns participantes perceberam que os testes de IgM e IgG devem ser usados para triagem e que a PCR ou o isolamento do vírus devem ser usados como testes confirmatórios. A PCR e isolamento do vírus também são necessários para definir a epidemiologia molecular de SRC nos Estados Unidos. A PCR é tão sensível quanto o isolamento do vírus, embora os protocolos para manuseio e transporte de amostras ainda têm que ser estabelecidos.

Considerando o pequeno número casos de SRC que são diagnosticados, poucos laboratórios nos Estados Unidos realizam o isolamento do vírus ou PCR. Considerando que estas técnicas devem ser realizadas apenas por pessoal treinado, deve ser estabelecida uma rede de laboratórios regionais e nacionais que seja capaz de realizar uma bateria de testes para rubéola com protocolos laboratoriais padronizados.

- (3) Qual deve ser a definição de caso de SRC para vigilância nos Estados Unidos? Devido a disponibilidade de testes laboratoriais para diagnóstico da IRC, a sensibilidade da vigilância poderia ser realçada pelo uso ampliado de teste de recém-nascidos com defeitos clinicamente consistentes, particularmente defeitos únicos. Com a atual definição de caso, um caso confirmado é definido pela presença de  $\geq 1$  defeito e um diagnóstico laboratorial (ver tabelas 1 e 2). Uma sugestão para aumentar a sensibilidade da definição de caso foi adicionar a história materna de rubéola e a presença de determinadas malformações no recém-nascido como evidência de rubéola confirmada. Uma outra sugestão foi classificar os recém-nascidos de acordo com a hierarquia das malformações, as quais podem incluir rubéola materna como um dos critérios. Similares aos itens categorizados como A e B da descrição clínica da tabela 2, os recém-nascidos poderão ser classificados se eles tiverem 1 malformação primária e 1 malformação secundária ou 1 malformação primária e confirmação de rubéola materna. Com a adição da história materna, a definição dos Estados Unidos poderá ser similar àquela nos outros países.

Entretanto, alguns participantes observaram que embora a história materna de rubéola seja importante na exaltação da suspeita clínica de infecção congênita por rubéola no recém-nascido, a história materna não é importante para a classificação por causa da disponibilidade de teste de laboratório nos Estados Unidos. Outros pontos discutidos incluíram a coleta de informação não apenas de casos notificados de SRC, porém também de casos nos quais a SRC tenha sido descartada.

- (4) Que resultados adicionais de vigilância além da SRC devem ser monitorados? Todos os participantes indicaram que no futuro a ICR deve ser parte da vigilância, porque ela

incorpora todos os aspectos de infecção intrauterina por rubéola, um componente essencial em uma estratégia de eliminação.

Embora o monitoramento para ICR forneça o quadro mais completo de epidemiologia da rubéola nos Estados Unidos, muitos especialistas declararam que neste momento, o monitoramento para ICR pode ser impraticável. Com respeito ao monitoramento do ICR, uma sugestão foi focalizar os recém-nascidos que estão sob risco aumentado de infecção (p. ex.: crianças cujas mães foram infectadas pelo vírus da rubéola durante a gestação e os recém-nascidos com baixo peso ao nascer). Uma outra sugestão foi realizar um estudo piloto para ICR em uma área de alto risco, para determinar a prevalência na população dos Estados Unidos e para identificar as estratégias para melhorar a averiguação de casos de ICR.

- (5) Deve a vigilância para infecção congênita por rubéola ser realçada nas populações ou áreas geográficas onde exista alto risco de importação ou circulação do vírus da rubéola? Se a decisão for realçar a vigilância, como deve isto ser realizado? Todos os participantes indicaram que a vigilância da ICR deve ser realçada nas populações ou áreas onde exista alto risco de importação e circulação do vírus da rubéola. Alguns participantes observaram que para definir com clareza algumas dessas áreas de risco ou grupos, a realização de estudos de soroprevalência pode ser necessária. Outros participantes declararam que a epidemiologia atual da rubéola e SRC são suficientes para identificar essas áreas e grupos. Como parte do realçamento da vigilância da SRC, foi discutido um estudo em uma área de alto risco, como a fronteira Estados Unidos – México, para identificar um mecanismo de triagem, como deficiência auditiva, para o testes subsequente de IgM.
- (6) Como podem os clínicos serem educados e estimulados para suspeitar de SRC em recém-nascidos com achados clínicos compatíveis? Em virtude da raridade da SRC nos Estados Unidos, a atenção médica é soberana na identificação e notificação de casos. Inúmeras maneiras foram sugeridas para educar os clínicos sobre os achados clínicos associados com SRC e a necessidade de avaliação adequada por sub especialistas e para teste de diagnóstico laboratorial. Foi sugerido o desenvolvimento de algoritmos e inclusão de paramédicos (p. ex.: audiólogos treinados para identificar recém-nascidos com SRC, a inclusão de rubéola e SRC nos requisitos de revisão de residência e sobre exames anuais em treinamento, como também discussões sobre rubéola e SRC a intervalos regulares em encontros hospitalares. Essas discussões devem incluir discussões sobre o laboratório para SRC, a epidemiologia atual da rubéola e SRC e as condições clínicas da SRC.

Outros caminhos para aumentar a atenção médica sobre a rubéola e SRC incluíram a distribuição de documentos de posição da Academia Americana de Pediatria que contém informação atual sobre a rubéola e SRC, publicação de resultados de encontros como o recente *workshop*, publicação de editoriais em jornais seletos e distribuição de material a respeito da rubéola e SRC que poderão ser apresentados em atenção aos médicos.

## **Necessidades de Pesquisa e Desenvolvimento**

Todos os participantes reconheceram várias áreas-chaves e discussões necessárias a serem dirigidas na preparação para a eliminação da rubéola nativa e SRC. Algumas destas incluem maior desenvolvimento ou avaliação de diagnóstico laboratorial, como esclarecimento da participação do teste de avididade e PCR e técnicas de isolamento padronizadas. Além disso, uma rede de laboratórios regionais e de referência para o teste da rubéola com o uso de um teste diagnóstico padronizado devem ser estabelecidos. A avaliação da progressão clínica de sinais e sintomas de SRC por todo o tempo poderá ser realizada internacionalmente onde as taxas de SRC permanecerem altas. A importância da documentação do ônus da rubéola e SRC em países sem programas de vacinação de rotina foi enaltecida. Todas as publicações de achados pertinentes a agências e organizações de saúde que trabalhem sobre a rubéola e SRC devem destacar a colaboração no esforço para eliminação dessas doenças.

### **Pós-manuscrito**

Os achados deste *workshop* foram de utilidade ao CDC e levaram a uma revisão e atualização da definição de caso para SRC, com um aumento da ênfase sobre as malformações únicas como deficiência auditiva. Esta modificação da definição de caso foi aprovada pelo Conselho de Epidemiologistas de Estado e Território em junho de 1999. Um estudo para o desenvolvimento de estratégias para realçar a vigilância está em andamento em dois hospitais no Texas.

### **Apresentações do Workshop**

As seguintes apresentações foram realizadas no *Workshop* sobre Eliminação da Síndrome da Rubéola Congênita nos Estados Unidos: “Estado Atual da Rubéola e SRC nos Estados Unidos” (Susan E. Reef); “Identificação de Grupos e Áreas de Alto Risco (Stephen Waterman); “Rubéola e SRC nas Américas” (Beryl Irons); “Análise do Registro Nacional de SRC e Revisão de Literatura sobre Manifestações Clínicas de SRC” (Maria Carolina Danovaro-Holliday); “Estimativa do Valor Preditivo Positivo de Malformações Específicas ao Nascer” (Leonard Palouzi); “Programa Nacional de Vigilância da Rubéola Congênita (NCRSP), Reino Unido” (Pat Tookey); “Avaliação de Recém-nascidos com Suspeita de Deficiência Auditiva” (Allan Diefendorf); “Avaliação de Recém-nascidos com Suspeita de Malformações Oculares” (Marilyn Miller); “Avaliação de Recém-nascidos com Suspeita de Malformações Cardíacas” (Angela Lin); “Teste Laboratorial Sorológico, Viroológico e Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) para SRC” (Jennifer Best); “Estado Atual e Planejamentos Futuros para a Capacitação para Diagnóstico de SRC nos Estados Unidos” (Joseph Icenogle); “A Participação da Tipagem Molecular na Vigilância da SRC” (Teryl Frey).

### **Participantes do Workshop**

Emily Abernathy e Teryl Frey (Universidade do Estado da Georgia); Mike Adams (Centro Nacional de Saúde Ambiental, Centro de Controle e Prevenção de Doenças [CDC]; Jennifer Best (Hospital St. Thomas, Colégio Kings – Londres); Sharon Bloom, Cindy Burnett, José Cordero, Victor Coronado, Maria Carolina Danovaro-Holliday, Charles LeBaron, Walter Orestein, John Livengood, Elizabeth Perry, Susan E. Reef, Sandra Roush,

Benjamin Schwartz, Roland Sutter, Melinda Wharton, Edward Yacovone, e Laura Zimmerman-Swain (Programa Nacional de Imunizações, CDC); James Cherry (Departamento de Pediatria, Escola de Medicina da Califórnia da Universidade de Los Angeles); Louis Cooper (Departamento de Pediatria, Universidade de Colúmbia); Janet Cragan, David Erickson e Leonard Paulozzi (Divisão de Malformações Congênicas e Retardo do Desenvolvimento, CDC); Allan Diefendorf (Departamento de Otolaringologia, Cirurgia da Cabeça e Pescoço, Escola de Medicina da Universidade de Indiana); Michael Geene (Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Geral de Massachussetts); Bradley Hersh (Divisão de Vacina e Imunização, Organização Pan Americana de Saúde); Alan Hinman (Força Tarefa para Sobrevivência Infantil e Desenvolvimento, Centro Carter); Joseph Icenogle, Alisa Murray e Paul Rota (Centro Nacional de Doenças Infecciosas, CDC); Beryl Irons (Centro Regional de Epidemiologia do Caribe, Organização Pan Americana de Saúde); Michael Katz (March of Dimes); Angela Lin (Unidade de Genética e Teratologia, Hospital Geral de Massachussetts); Marilyn Miller (Universidade de Illinois); John Modlin (Centro Médico Dartmouth Hitchcock); Cynthia O'Malley (Departamento de Saúde do Estado da Califórnia); Stanley Plotkin (Escola de Medicina, Universidade de Pensilvânia); John Pratt-Johnson (Oftalmologista aposentado, Vancouver, Colúmbia Britânica); Mary Thorngren (Organização de Serviços Sociais e de Saúde de Coalizão Hispânica); Patricia Tookey (Programa de Vigilância da Rubéola Congênita, Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Reino Unido); e Stephen Waterman (Divisão de Doenças Transmissíveis, Departamento de Serviços de Saúde do Estado da Califórnia).

### **Agradecimentos**

Agradecemos a Edward Yacovone, Patricia Taliferro, Mary McCauley, Diane Allgood, Nina Allen e Ondrea Elliott pelo apoio administrativo e editorial para o *workshop*.

## Referências

1. Public Health Service. Healthy people 2000: national health promotion and disease prevention objectives: full report with commentary (publication PHS 91-50212)> Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service. 1991.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome: United States, January 1, 1991-May 7, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:391, 387-401.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome: United States, 1994-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:350-4.
4. Frey TK, Abernathy ES, Trent JB, et al. Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe, and Asia, 1961-1997. *J Infect Dis* 1998; 178:642-50.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella among crew members of commercial cruise ship. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;46:1247-50.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella outbreak: Westchester County, New York, 1997-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:560-3.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-10):1-55.
8. Lee SH, Donnell PE, Frederick PD, Mascola L. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. *JAMA* 1992;267:2616-20.
9. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz C, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella: vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-8):1-57.
10. Pan American Health Organization. Measles elimination by the year 2000. *EPI Newsletter* 1994;16:1-2.
11. Shirley JÁ, Revill S, Cohen BJ, Buckley MM. Serological study of rubella-like illness. *J Med Virol* 1987;21:369-79.
12. Pan American Health Organization. Caribbean community establishes rubella elimination goal. *EPI Newsletter* 1998;10-5.
13. Pan American Health Organization. Rubella and congenital rubella syndrome: recommendations from the 13<sup>th</sup> Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases (Ontario, Canada), 12-16 April 1999.
14. Hinman AR, Hersh BS, de Quadros CA. Rational use of rubella vaccine for prevention of congenital rubella in the Americas. *Ver Panam Salud Publica* 1998;4:156-60.
15. Avery GB, Monif GGR, Sever JL, Leikin SL. Rubella syndrome after apparent maternal illness. *Am J Dis Child* 1965;110:444-6.
16. Zgorniak-Nowosielska I, Zawilinski B, Szostek S. Rubella infection during pregnancy in the 1985-86 epidemic: follow-up after seven years. *Euro Epidemiol* 1996;12:303-8.
17. Connolly JH, Nevin NC, Simpson DM, O' Neill HJ. Outcome of pregnancy in a rubella outbreak in Northern Ireland 1978-1979. *Ulster Med* 1984;53:65-73.
18. Grillner L, Forsgren M, Barr B, Bottiger M, Danielsson L, De Verdier C. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17<sup>th</sup>-24<sup>th</sup> weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 1983;15:321-5.
19. Peckham CS. Clinical and serological assessment of children exposed in utero to confirmed maternal rubella. *Br Med J* 1974;1:259-61.
20. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988;1 1445-47.
21. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781-4.

22. Sever JL, Hardly JB, Nelson KB, Gilkeson MR. Rubella in the collaborative perinatal research study: clinical and laboratory findings in children through 3 years of age. *Am J Dis Child* 1969;118:123-32.
23. White LR, Sever JL, Alepa FP. Maternal and congenital rubella before 1964: frequency, clinical features, and search for isoimmune phenomena. *J Paediatr* 1969;74:198-207.
24. Hardly JB, McCracken GH JR, Gilkeson MR, Sever J>. Adverse fetal outcome following maternal rubella after the first trimester of pregnancy. *JAMA* 1969;207:2414-20.
25. Hardly JB, Monif GRG, Sever JL. Studies in congenital rubella, Baltimore 1964-65. II. Clinical and serologic. *Bull Hopkins Hosp* 1966;118:97-108.
26. Bitsch M. Rubella in pregnant Danish women, 1975-1984. *Dan Med Bull* 1987;34:46-9.
27. Bellanti JÁ, Artenstein MS, Olson LC, Buescher EL, Luhrs CE, Milstead KL. Congenital rubella: clinicopathologic, virologic, and immunology studies. *Am J Dis Child* 1965;110:464-72.
28. Korones SB. Ainger LE, Monif GR, Roane J, Sever JL, Frederico F. Congenital rubella syndrome: new clinical aspects with recovery of virus from affected infants. *J Pediatr* 1965;67:166-81.
29. Plotkin AS, Oski FA, Hartnett EM, Hervada AR, Friedman S, Gowing J. Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. *J. Pediatr* 1965;67:182-91.
30. Jeresaty RM, Russell W. Hepatosplenomegaly and heart disease in the congenital rubella syndrome: report of eight cases. *Pediatrics* 1967;39:36-42.
31. Ainger LE, Lawyer NG, Fitch CW. Neonatal rubella myocarditis. *Br Heart J* 1966;28:691-7.
32. Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, Fedun BA, Kiely B, Krugman S. Rubella: clinical manifestations and management. *Am J Dis Child* 1969;118:18-29.
33. /guggenheimer J. Nowak AJ, Michaels RH. Dental manifestations of rubella syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971;32:30-7.
34. Menser MA, Forrest JM. Rubella: high incidence of defects in children considered normal at birth. *Med J Aust* 1974;1:123-6.
35. Cherry JD. Frequency and main characteristics of clinical findings in congenital infection [table]. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3d ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1804-5.
36. Edmonds LD, Layde PM, James LM, Flynt JW, Erickson JD, Oakley GP Jr. Congenital malformation surveillance: two American systems. *Int J Epidemiol* 1981;10:247-52.
37. Hall SM, Nicoll A. The British pediatric surveillance unit: a pioneering method for investigating the less common disorders of childhood. *Child Care Health Dev* 1998;24:129-43.
38. Tookey PA, Peckham CS. Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96. *BMJ* 1999;318:769-70.
39. American Academy of Pediatrics. Joint Committee on Infant Hearing 1994 position statement. *Pediatrics* 1995;95:152-6.
40. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing Newborn and infant hearing impairment: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;103:527-30.
41. Yoshinaga-Itano C. Efficacy of early identification and early intervention. *Semin Hear* 1995;16:115-23.
42. Glover B, Watkins S., Pittman P, Johnson D, Barringer D. SKI-HI home intervention for families with infants, toddlers, and preschool children who are deaf or hard of hearing. *Infant-Toddler Intervention: The transdisciplinary Journal* 1994;4:319-32.
43. Yoshinaga-Itano C, Sedley AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998;102:1161-71.
44. Gregg NmcA. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Austr* 1941;3:35-46.
45. Wolf SM. The ocular manifestations of congenital rubella: a prospective study of 328 cases of congenital rubella. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1973;10:101-41.

46. Ferencz C, Loffredo /cam /cirrea-Villasenõr A, Wilson PD eds. Genetics and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study, 1981-1989. In: Perspectives in pediatric cardiology. Vol 5. Armonk, NY: Futura, 1997.

**Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS, a todos que se dedicam às ações de imunizações.**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)