

CARLOS EDUARDO SARAIVA SUZANO

**ESTUDO PROSPECTIVO DE GESTANTES
INADVERTIDAMENTE VACINADAS CONTRA
FEBRE AMARELA NA REGIÃO DE CAMPINAS
EM FEVEREIRO E MARÇO DE 2000**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

**UNICAMP
2003**

CARLOS EDUARDO SARAIVA SUZANO

**ESTUDO PROSPECTIVO DE GESTANTES
INADVERTIDAMENTE VACINADAS CONTRA
FEBRE AMARELA NA REGIÃO DE CAMPINAS
EM FEVEREIRO E MARÇO DE 2000**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

**UNICAMP
2003**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Su98e Suzano, Carlos Eduardo Saraiva
 Estudo prospectivo de gestantes
 inadvertidamente vacinadas contra febre amarela
 na região de Campinas em fevereiro e março de
 2000 / Carlos Eduardo Saraiva Suzano. Campinas,
 SP : [s.n.], 2003.

 Orientador : Eliana Amaral
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual
 de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Sorologia. 2. Infecção. 3. Vacinas virais.
 I. Eliana Amaral. II. Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: CARLOS EDUARDO SARAIVA SUZANO

Orientadora: Prof^a. Dr^a. ELIANA AMARAL

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 24/07/2003

Dedico este trabalho...

*À Eliana Amaral, Priscila Papaiordanou (in memoriam) e Helena Sato,
cuja dedicação, paciência e sabedoria foram indispensáveis
para a realização e conclusão deste trabalho.*

*À minha família
(Miguel, Sonia, Paulo, Márcia, Leonir, Antonia e Piper)
e principalmente à minha esposa Fabiana,
pelo amor incondicional e pelo
estímulo constante de acreditar nos meus sonhos.*

Agradecimentos

À Prof^ª. Dr^ª. Eliana Amaral, minha orientadora, por me guiar e oferecer os meios de tornar possível a minha dissertação de Mestrado, disponibilizando seu tempo e conhecimento sem restrições,

À Prof^ª. Dr^ª Priscila Papaiordanou (in memorian), pela dedicação e pelo trabalho incessante, fazendo com que várias instituições e departamentos funcionassem buscando o mesmo objetivo,

À Dr^ª. Helena Sato, pela capacidade de reger com maestria todos os caminhos que tornaram possíveis a realização das provas laboratoriais deste estudo,

À Maria Filomena Gouveia e Márcia Regina Patola, da DIR-XII, que estiveram sempre dispostas a colaborar no contato entre a Universidade e os serviços de saúde dos municípios,

Ao Dr. Luiz Camacho (ENSP) pelas discussões metodológicas desde as primeiras fases da trabalho,

À FESIMA (Fomento de Educação Sanitária e Imunização em Massa) pelo apoio à realização deste estudo,

Aos profissionais dos laboratórios envolvidos, incluindo Patologia Clínica do HC-Unicamp, biólogos Marilu Moscardini e Vânia Martins del Guércio (Adolfo Lutz-Campinas); Akemi Suzuki, Lisie Teresinha Moraes Coimbra e Cecília Luisa Simões dos Santos (Adolfo Lutz-São Paulo) e Marcos Freire (Bio-Manguinhos-Rio de Janeiro),

Aos residentes do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp, representados aqui pelo R3 Dr. Marcelo Cavalcante, e aos que dispuseram de horas-extra para acompanhar as centenas de casos: Enf. Marina Vilarroel (CAISM-Unicamp), Gema (Núcleo de Vigilância do HC-Unicamp), Dra. Silvana Parmigiani (ECO-CAISM), Luiz Vinagre e Gisele Marafon (Neonatologia-CAISM),

À Enfermeira Zoraide Gregório, pela atenção e dedicação às pacientes, à coleta dos dados e apoio em todas as fases da pesquisa,

Ao Klésio Palhares, pelo apoio logístico ao acompanhamento dos casos e inestimável ajuda com o banco de dados e todos os aspectos relacionados aos mistérios da informática,

À Dr^a. Denise Cavalcante, pelos resultados dismorfológicos dos recém-nascidos e pela literatura especializada fornecida,

À Dr^a. Monica Pessoto, pelo acompanhamento clínico-neurológico dos recém-nascidos e pelas discussões acerca dos resultados encontrados,

À Dr^a. Albina Altemani, pelos resultados histopatológicos e pela ajuda na discussão dos resultados e literatura científica,

Ao Prof. Dr. Sérgio Marba pela disponibilização dos profissionais para acompanhamento dos recém-nascidos e bibliografia pertinente,

A todas as gestantes, cujos medos e ansiedades com relação aos efeitos da vacina sobre seus filhos não suplantaram a intenção de colaborar com o estudo,

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pela colaboração na discussão e entendimento da metodologia, além do apoio em momentos difíceis,

À Gislaine Ap. Fonsechi Carvasan, pela ajuda na confecção e entendimento da análise estatística,

Aos meus Professores do Curso de Pós-Graduação do CAISM (Dr^a. Ellen Hardy, Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, Prof. Dr. Luis Bahamondes, Prof^a. Dr^a. Sophie), cuja dedicação e conhecimento tornam-se exemplos a serem seguidos,

À Prof^a. Lenir Mathias e ao Prof. Maia, cujo incentivo e exemplo de conduta como médicos e como pessoas me estimularam a seguir a carreira acadêmica,

Ao Bosco e Telma, cuja amizade e incentivo na carreira médica e acadêmica sempre estiveram presentes.

Financiado pelo convênio 33290
(UEC/CAISM/SES – 08/2000) com
a Secretaria do Estado da Saúde
de São Paulo.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas	xi
Resumo	xiii
Summary	xv
1. Introdução	17
2. Objetivos	28
2.1. Objetivo geral	28
2.2. Objetivos específicos	28
3. Sujeitos e Métodos.....	29
3.1. Desenho do estudo	29
3.2. População de estudo	29
3.2.1. Grupo de estudo	29
3.2.2. Critério para exclusão	30
3.3. Variáveis e definições	30
3.3.1. Para todas as gestantes e seus recém-nascidos	30
3.3.2. Apenas para gestantes que tiveram parto no CAISM	33
3.4. Procedimentos	35
3.4.1. No pré-natal.....	35
3.4.2. Do nascimento no CAISM.....	36
3.4.3. Do recém-nascido com parto no CAISM	36
3.4.4. Da mãe e recém nascido – parto em outras instituições.....	37
3.5. Coleta e técnicas laboratoriais	38
3.6. Tamanho amostral e análise dos dados	39
3.7. Aspectos éticos	39
4. Resultados	41
4.1. Características da população estudada.....	42
4.2. Reações adversas da vacina contra febre amarela nas gestantes	46
4.3. Resultados obstétricos e perinatais	48
4.4. Sorologias das gestantes e recém-nascidos	49
4.5. Comparação entre gestantes que tiveram o parto no CAISM e em outras instituições. 51	
4.6. Avaliação genética de recém-nascidos e relação com sorologia do recém-nascido	53
4.7. Resultados de exames específicos para casos com parto no CAISM relacionados com sorologia do recém-nascido.....	54
5. Discussão.....	57
6. Conclusões	67
7. Referências Bibliográficas.....	68
8. Bibliografia de Normatizações	76
9. Anexos	77
9.1. Anexo 1 - Consentimento Informado e Esclarecido.....	77
9.2. ANEXO 2 – Ficha de coleta de dados - Casos.....	81
9.3. ANEXO 3 - Resultados de sorologias e exames neonatais no caso com sorologia (IgG) positiva aos 29 meses de vida.....	86

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AIG	Adequado para a idade gestacional
BERA	<i>Brainstem evoked response audiometry</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CENSO	Recenseamento demográfico
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DIR	Divisão Regional de Saúde
DP	Desvio padrão
DTG	Departamento de Tocoginecologia
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FIOCRUZ	Fundação Instituto Osvaldo Cruz
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GIG	Grande para a idade gestacional
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IgG	Imunoglobulina da classe G

IgM	Imunoglobulina da classe M
ml	Mililitro(s) (unidade de volume)
N	Número descritivo do tamanho da amostra
N	Número descritivo da variável
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
P	Valor de significância estatística
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PNE	Pré-natal Especializado
RN	Recém-nascido
SNC	Sistema nervoso central
SSESP	Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas

	Página
Figura 1. Mosquito <i>Aedes aegypti</i>	2
Figura 2. Situação epidemiológica da febre amarela silvestre no Brasil em 2000	5
Figura 3. Fluxograma das gestantes encaminhadas para acompanhamento no PNE-CAISM/Unicamp após vacinação contra febre amarela.	26
Figura 4. Distribuição do número de gestantes vacinadas do estudo por município de origem (região da DIR XII)	29
Figura 5. Taxa de gestantes encaminhadas por 100.000 habitantes, por município de origem (região da DIR XII)	30
Gráfico 1. Curva de evolução da IgG (%) para febre amarela (por teste de neutralização) ao nascimento, três, seis e 12 meses de vida.	35
Tabela 1. Idade das gestantes, idade gestacional na data da vacinação e idade gestacional na 1ª consulta do PNE do CAISM/Unicamp	27
Tabela 2. Número e porcentagem de gestantes que sabiam estar grávidas e que receberam orientação pré-vacinal quanto ao risco potencial de gravidez	28
Tabela 3. Motivos que induziram as gestantes, que tiveram orientação pré-vacinal, a tomar a vacina contra febre amarela	28

Tabela 4. Frequência de reações adversas referidas pelas gestantes, com aparecimento até 15 dias após a vacinação	31
Tabela 5. Idade gestacional média, desvio padrão e intervalo de confiança, na data da vacinação, das gestantes que tiveram ou não reações adversas da vacina contra febre amarela	32
Tabela 6. Distribuição porcentual de prematuridade e baixo peso ao nascer	33
Tabela 7. Distribuição dos resultados de IgG para febre amarela entre as gestantes vacinadas	33
Tabela 8. Distribuição porcentual do resultado de IgG para febre amarela dos recém-nascidos e sua frequência ao nascimento, três, seis e 12 meses de vida	34
Tabela 9. Comparação das médias de idade materna, idade gestacional na data da vacinação, idade gestacional na primeira consulta no CAISM e peso médio dos recém-nascidos entre gestantes que tiveram o parto no CAISM e em outras instituições	36
Tabela 10. Comparação entre prematuridade, APGAR menor que 7 no quinto minuto de vida, baixo peso ao nascer e adequação de peso para idade gestacional entre casos com parto no CAISM e em outras instituições	36
Tabela 11. Defeitos congênitos nos recém-nascidos	37
Tabela 12. Distribuição porcentual de achados histopatológicos em placentas das mulheres que tiveram parto no CAISM após receberem vacina contra a febre amarela	38
Tabela 13. Alterações ultra-sonográficas transfontanelares ao nascimento	39

Resumo

No período de cinco de fevereiro a três de março de 2000 foi realizada Campanha de Vacinação em massa contra Febre Amarela na DIR XII-Campinas, decorrente da identificação de focos urbanos dos hospedeiros naturais do vírus da febre amarela e da ocorrência de poucos casos clínicos na região. Foram vacinadas 2.070.000 pessoas, atingindo-se uma cobertura vacinal de 67%. Este é um estudo descritivo com a finalidade de avaliar possíveis efeitos da vacina sobre a gestação e o produto conceptual nas gestantes que tomaram inadvertidamente a vacina contra a febre amarela. As gestantes vacinadas, identificadas pelos municípios, foram orientadas a realizar acompanhamento no Pré-Natal Especializado do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, devendo-se colher sorologia materna, no mínimo, seis semanas após a vacinação. Todas as crianças deveriam realizar acompanhamento sorológico no momento do parto e aos três, seis e 12 meses de vida. Um subgrupo de 86 pares mãe-criança de Campinas foi selecionado para uma avaliação mais aprofundada de possível infecção congênita através de estudo histopatológico das placentas, ecografia de fontanela, exame acústico e PCR dos tecidos

placentários para a detecção do vírus da febre amarela, acompanhamento neuropediátrico até um ano de vida, para diagnóstico clínico de possíveis condições que pudessem ser associadas com a infecção congênita do vírus vacinal e exame morfológico para a detecção de defeitos congênitos. No total, 480 mulheres procuraram o Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher durante a gestação. A soropositividade para a febre amarela (IgG) foi de 95,2% dos casos, sendo a idade gestacional média na data da vacinação de 5,7 semanas (IC 95% - 5,2 a 6,2 semanas). As maiores taxas de vacinação inadvertida concentraram-se na porção Leste da DIR XII. Alguma reação adversa à vacinação foi observada em 19,6% das gestantes, com idade gestacional média na vacina semelhante ao grupo sem reação adversa. Nenhum recém-nascido teve IgM para febre amarela detectada ao nascimento e a frequência das alterações congênitas, perinatais e histopatológicas encontradas não foram diferentes das referidas na literatura científica. Não houve detecção de infecção congênita pelo PCR de tecidos placentários. Houve 7% de soropositividade (IgG) dos lactentes aos 12 meses de vida e um caso positivo após 24 meses. Os resultados deste estudo mostram que a soropositividade é muito elevada em mulheres vacinadas precocemente na gravidez e parece não haver comprometimento da gestação e do produto conceptual.

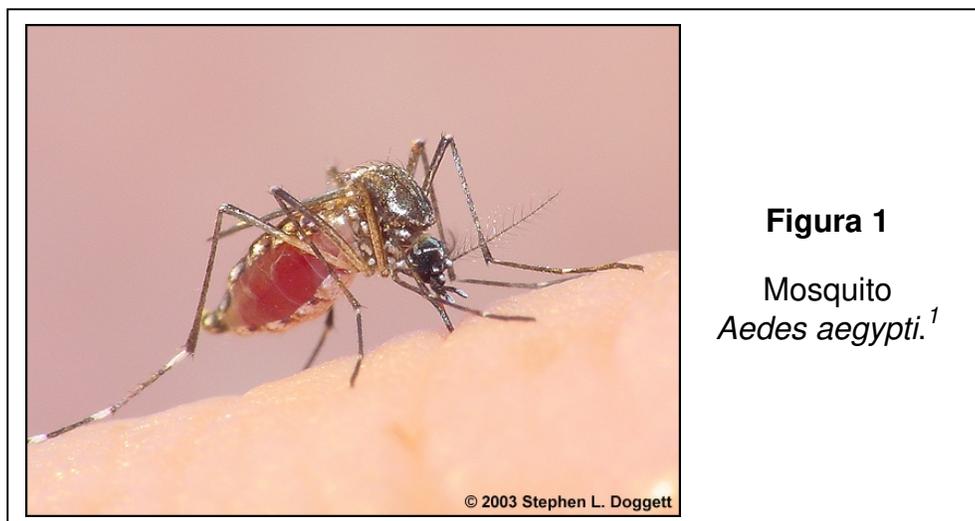
Summary

Between February 5 and March 3, 2000 a Yellow Fever Mass Vaccination campaign was conducted at DIR XII-Campinas, following the identification of urban foci of natural hosts of the yellow fever virus and the occurrence of a few clinical cases in the region. Two million and seventy thousand people were vaccinated, achieving a vaccination coverage of 67%. This descriptive study is aimed at evaluating possible effects on pregnancy and infants born to women who had inadvertently received the yellow fever vaccine during pregnancy. Vaccinated pregnant women, identified according to municipality were referred to the Specialized Prenatal Outpatient facility at CAISM/UNICAMP for follow-up. Maternal serum sample was collected at least six weeks following vaccination. All infants were serologically monitored at delivery and at three, six and 12 months of age. A subgroup of 86 mother-infant pairs from Campinas was selected to investigate the possibility of a congenital infection. Placental histopathologic study, fontanelle ultrasound, auditory examination and PCR of placental tissue were carried out to detect the yellow fever virus. Neuropediatric follow-up was done until one year of age to diagnose clinical conditions possibly associated

with congenital infection by the vaccine virus; and morphologic examination was performed to detect congenital defects. In toto, 489 women sought the CAISM service during pregnancy. Serum sample was positive for yellow fever (IgG) in 95.2% of cases and the mean gestational age at the date of vaccination was 5.7 weeks (95% CI-5.2 to 6.2 weeks). The highest inadvertent vaccination rates were concentrated in the eastern part of DIR-XII. Some adverse reaction to vaccination was observed in 19.6% of pregnant women, whose mean gestational age at the time of vaccination was similar to the group with no adverse reaction. No newborn showed IgM detection of yellow fever at birth and the rate of congenital, perinatal and histopathologic changes found were no different from those reported in the scientific literature. Congenital infection was not detected in placental tissue by PCR. There was a 7% seropositivity (IgG) in infants at 12 months of age and one positive case after 24 months. The results of this study show that there is a very high percentage of seropositivity in women vaccinated during early pregnancy. Furthermore, harmful effects on the pregnancy and infant do not seem to occur.

1. Introdução

O primeiro registro de febre amarela, descrito por CARTER em 1931, está presente em um manuscrito Maia durante uma epidemia no Yucatan (México) em 1648. Isso sugere que o vírus e o mosquito vetor foram introduzidos na América através do comércio de escravos africanos. Até o início do século XX, acreditava-se que a febre amarela era causada por um miasma, e somente alguns poucos médicos sugeriram que o mosquito era o agente transmissor. Somente em 1927, a Fundação Rockefeller na Nigéria e o Instituto Pasteur em Dakar conseguiram isolar o vírus da febre amarela e identificar o *Aedes aegypti* (Figura 1) como mosquito vetor, com o conseqüente desenvolvimento imediato da vacina na Inglaterra, Estados Unidos, África e Brasil (MONATH, 1999).



A febre amarela é uma doença aguda causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, que ocorre de forma endêmica, como zoonose, nas florestas tropicais e matas ciliares das savanas da África e do cerrado na América do Sul, envolvendo hospedeiros naturais, que são predominantemente macacos e o mosquito selvagem, principalmente do gênero *Haemagogus* (BRASIL-FUNASA, 1999). A febre amarela é uma doença febril de curta duração e que pode levar à morte na sua forma grave (BRASIL-FUNASA, 1999; ALMEIDA, 2000).

O espectro de manifestações clínicas da febre amarela é bastante amplo, indo de infecções subclínicas, doença inespecífica com quadro gripal até formas sistêmicas graves, com febre, icterícia, insuficiência renal e hepatite fulminante. Classicamente, a evolução clínica da febre amarela é dividida em três fases, que se iniciam após um período de incubação de três a seis dias, porém essa evolução parece ocorrer em apenas 15% dos pacientes infectados; os demais apresentam doença leve, oligossintomática ou um quadro febril indiferenciado.

O período de infecção corresponde ao período de viremia e dura cerca de três dias. O início é abrupto e caracteriza-se por febre, calafrios, cefaléia intensa, mialgia generalizada, náuseas, vômitos, dor lombossacral, mal-estar intenso e prostração. No período de remissão ocorre melhora significativa, com o paciente chegando mesmo a ficar afebril. Este período é curto, não mais do que 24 horas. No período de intoxicação (denominação que remonta a uma época em que se acreditava haver uma toxina circulante, o que não ocorre) há o retorno da febre, uma piora progressiva e o surgimento de icterícia, albuminúria, oligúria, manifestações hemorrágicas (vômito negro), delírio, estupor, coma e mesmo choque. A morte ocorre por falência múltipla de órgãos, geralmente entre o sétimo e o décimo dia após o início das manifestações clínicas. Quando há sobrevivência, não há seqüela.

A transmissão para humanos ocorre em três diferentes situações (FONSECA e FIGUEIREDO, 1999):

- a) Forma silvestre, na qual ocorre a infecção acidentalmente pela penetração do homem no ciclo natural (macaco - mosquito - homem).
- b) Forma urbana, na qual o vírus é introduzido no ciclo pelo homem em período de viremia, que é picado pelo vetor (*Aedes aegypti*), o qual irá transmitir a outras pessoas susceptíveis (homem - *Aedes aegypti* - homem).
- c) Forma intermediária, que combina as duas situações prévias.

A manutenção do ciclo silvestre de transmissão é a responsável, neste país, por casos em humanos. No Brasil, a primeira epidemia de febre amarela ocorreu em Recife (Pernambuco), no ano de 1685. Até o final do século XIX ocorreram epidemias isoladas nas cidades litorâneas com taxas de mortalidade acima de 30%, as quais se propagaram para todas as províncias do Império, seguindo as rotas de navegação marítima e fluvial. No início do século XX, campanhas adotando ações específicas contra o *Aedes aegypti* e de melhoria das condições sanitárias urbanas, diminuíram significativamente o número de casos da doença. A forma silvestre da febre amarela vem ocorrendo no País desde 1934, nas regiões Norte e Centro-Oeste. O último caso de febre amarela urbana ocorreu em 1942, no Acre (BRASIL-CVE, 2003a).

O *Aedes aegypti* foi considerado erradicado do território nacional em 1955 e 1973, e reintroduzido em 1967 e 1976 (FRANCO, 1976), atingindo cerca de 3.000 municípios em todos os estados brasileiros (BRASIL-FUNASA, 1999). De 1980 a 1997, a taxa média de letalidade da febre amarela silvestre no Brasil foi 58,8% (22,9-100%). No período de 1990 a 2001 foram notificados ao Ministério da Saúde 380 casos e 129 óbitos (BRASIL-CVE, 2003b).

A distribuição dos casos por mês tem demonstrado que a maior frequência da doença ocorre nos meses de janeiro a abril, período com maior índice pluviométrico, quando a densidade vetorial é elevada, coincidindo com a época de maior atividade agrícola. Nos anos de 1998 e 1999 foram detectados vários surtos atingindo as regiões Norte (delta do rio Amazonas nos estados do Pará e Roraima) e Centro-Oeste (Mato Grosso). A partir de então, merece destaque o

deslocamento da doença para o sul, com registro de casos no sul do Pará, sul de Tocantins e norte de Goiás. Paralelamente, observa-se no período grande dispersão do *Aedes aegypti* no País, atingindo inclusive áreas enzoóticas (BRASIL-FUNASA, 1999).

Este quadro levou à introdução da vacina contra febre amarela no esquema básico de imunização do primeiro ano de vida, e para todos os residentes e viajantes nas regiões endêmicas e de transição (Figura 3) em 1998 (BRASIL-CVE, 2002).

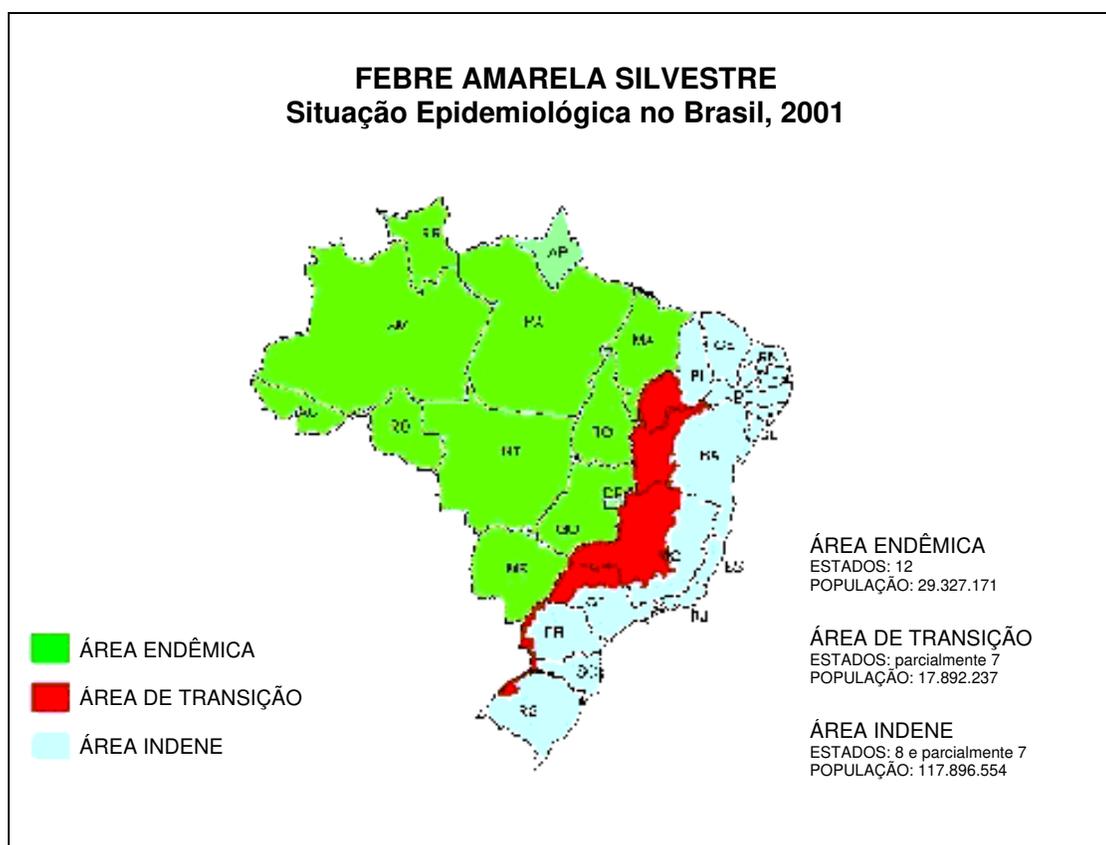


Figura 2. Situação epidemiológica da febre amarela silvestre no Brasil em 2001.¹

¹ - Disponível em <http://www.funasa.gov.br/epi/fa/fa0.htm> (23/02/2003).

Esta recomendação já era feita pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2002) e pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998). Paralelamente, o Programa Nacional de Imunizações do Brasil tem adotado como estratégia de controle a vacinação, em zonas endêmicas, por equipes móveis e através de campanhas de multivacinação. Além disso, propõe vacinação de bloqueio e campanhas de intensificação quando da ocorrência ou do risco de um surto. Estima-se que anualmente sejam aplicadas no Brasil em torno de dois milhões de doses (BRASIL-FUNASA, 1999).

A vacina em uso no Brasil é produzida desde março de 1937 pelo Instituto Oswaldo Cruz (RJ) e utiliza a cepa atenuada 17DD, procedente da amostra africana Asibi. Diversos estudos puderam demonstrar a grande eficácia (acima de 95%) desta vacina com vírus vivo atenuado, tanto em prevenir como em controlar epidemias (ARYA, 1999; LANG et al., 1999; POST et al., 2001). Os eventos adversos são, via de regra, leves e transitórios. Em torno de 2% a 5% dos vacinados apresentam reações locais e sistêmicas leves, cerca de 5 a 10 dias após a aplicação da vacina. Os efeitos colaterais mais graves são as reações de hipersensibilidade imediata, que ocorrem raramente (incidência de <math><1/1.000.000</math> doses aplicadas), e a encefalite e encefalopatia induzidas pela vacina, que ocorrem quase exclusivamente em crianças de baixa idade (FORATTINI, 1999; MONATH, 1999). Até recentemente, reações adversas graves eram tidas como incomuns, havendo alguns raros casos de encefalite registrados na literatura internacional. Desde 1996, no entanto, seis casos de óbito secundário à vacinação foram notificados e comprovados, parecendo ser

uma resposta não usual do vacinado, ocorrendo a visceralização do vírus vacinal e levando a um quadro de febre amarela vacinal. Esses casos ocorreram na Austrália (um caso), Estados Unidos (três casos) e no Brasil (dois casos), cujas cepas utilizadas para a fabricação de vacinas são diferentes (17DD no Brasil e 17D-204 nos EUA e Austrália), apesar de serem originadas da mesma cepa ancestral (17D) (CHAN et al., 2001; MARTIN et al., 2001; VASCONCELOS et al., 2001; USA-CDC, 2001).

O risco teórico da vacinação contra a febre amarela em crianças de baixa idade é baseado na observação de que a cepa 17DD da vacina tem como característica algum grau de neurotropismo nessa faixa etária, podendo causar encefalite em 0,06% a 0,97% dos casos (WHO, 1976). Deste modo, a vacina está contra-indicada para crianças menores de seis meses de vida. Mesmo sendo uma das mais seguras utilizadas (PAHO, 1971; BRÈS, 1979), como outras vacinas que contêm vírus vivo, são incluídas como contra-indicações à vacinação: estados de imunossupressão, gestação e antecedente de reação anafilática a ovo de galinha e seus derivados. Esta última contra-indicação é relativa, devendo-se oferecer a vacina para gestantes que residam ou se desloquem para as áreas de risco, visto que a letalidade da doença pode ser elevada (WHO, 1998; USA-CDC, 2002).

Apesar da experiência acumulada com seu uso há mais de 60 anos, o efeito da vacina sobre o feto em desenvolvimento, quando administrada na gravidez, não é bem conhecido. Não existem dados disponíveis sobre o risco de

infecção fetal via transplacentária pelo vírus vacinal da febre amarela (NASIDI et al., 1993). Diversos estudos confirmam a ocorrência de viremia de curta duração e em título baixo, após aplicação da vacina 17DD (WHEELOCK e SIBLEY, 1965; ACTIS e SA FLEITAS, 1970). Deste modo, teoricamente, o vírus vacinal pode atingir o feto durante episódio de viremia. O neurotropismo da cepa vacinal, associado ao risco de encefalite relacionado a menor idade por provável imaturidade de sistema nervoso central (SNC), apontam para a necessidade de correta definição dos riscos associados à utilização desta vacina na gravidez.

ROBERT et al. (1999), estudaram prospectivamente 74 gestantes que tomaram inadvertidamente a vacina contra febre amarela durante a gravidez, em estudo multicêntrico europeu. Concluíram que o risco de teratogênese associado à vacina parece baixo, pois comparados à população geral não encontraram maior número de malformações no grupo vacinado. Esses mesmos autores também não encontraram maior risco de abortamento entre as vacinadas que da população geral. NISHIOKA et al., (1998) encontraram um risco relativo de 2,29 para aborto espontâneo em mulheres vacinadas contra a febre amarela em Uberlândia (MG). A infecção congênita foi demonstrada em outro estudo, em que, de 41 recém-nascidos expostos, um desenvolveu anticorpos da classe IgM, sem nenhuma malformação detectada (TSAI et al., 1993).

Por outro lado, estudo prospectivo realizado na África documentou uma menor taxa de soroconversão (38,6%) com vacina de febre amarela quando

utilizada durante a gravidez, sugerindo a revacinação destas mulheres após o nascimento, na eventualidade de persistir a exposição (NASIDI et al., 1993).

Devido à infestação domiciliar pelo *Aedes aegypti*, tendo havido casos manifestos na região (dois casos no Estado de São Paulo) e de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde de vacinar contra a febre amarela todo o território nacional na época, uma Campanha de Vacinação em massa na região da DIR XII - Campinas foi implementada pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (BRASIL-CVE, 2002). A campanha foi realizada no período de cinco de fevereiro a três de março de 2000, e foram vacinadas 2.070.000 pessoas, atingindo-se a cobertura vacinal de 67%. Apesar da orientação para que não fossem vacinadas as gestantes, nas semanas que se seguiram à campanha um número significativo de mulheres procurou as unidades de saúde dos municípios informando estar grávidas.

Tem havido um grande esforço nacional e internacional para a melhoria da monitorização da efetividade e efeitos adversos, com aprimoramento da qualidade das vacinas, certificando processos de produção consagrados e reanalisando periodicamente as estratégias de combate às doenças passíveis de prevenção por vacina. A utilização da vacina contra a febre amarela é, reconhecidamente, uma estratégia eficiente na prevenção de epidemias e diminuição do número de casos em regiões endêmicas, além de ser uma excelente medida de proteção, para aqueles que viajam para áreas de risco, de

contrair febre amarela. É bastante efetiva em conferir imunidade, com baixa incidência de reações adversas graves (WHO, 1998; PAHO, 2002).

A utilização de vacinas com vírus vivos na gravidez é genericamente contra-indicada, pelo risco potencial de infecção de tecidos placentário e fetal. A vacina contra rubéola, por exemplo, tem sua segurança confirmada no que concerne ao risco de malformações, mas está descrita a rubéola assintomática congênita pelo vírus vacinal (WHO, 2003). A OMS recomenda que a vacina contra a febre amarela seja tomada a partir do sexto mês, em situações de epidemia iminente ou de viagens para áreas de risco (WHO, 1998; USA-CDC, 2003).

Esta recomendação genérica sobre os riscos do uso de vacinas de vírus vivo atenuado na gravidez traz um impedimento ético para a realização de estudos com randomização, aqueles que poderiam fornecer a melhor evidência científica para embasar as condutas clínicas. Uma conseqüência dessa falta de informação científica bem embasada é o desconforto e ansiedade no profissional de saúde e na gestante, já que não é incomum a utilização inadvertida de drogas e vacinas no período periconcepcional. Apenas a compilação detalhada e abrangente de grandes séries de casos poderá gerar evidências para orientar condutas em condições específicas, como esta da vacinação das gestantes para febre amarela. A cooperação entre serviços e academia (pesquisadores) é a única forma possível de acesso à informação científica de qualidade nesses casos. Foi o que se procurou operacionalizar através deste estudo.

Diante da escassez de informação científica para a adequada orientação e cuidados clínicos destas mulheres, e da oportunidade para avaliar as possíveis conseqüências da vacinação contra a febre amarela em gestantes, foi proposto um protocolo de seguimento e pesquisa a ser desenvolvido no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), para onde todas as gestantes vacinadas inadvertidamente, e posteriormente identificadas, foram encaminhadas para orientação e acompanhamento.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Estudar os efeitos maternos e fetais da vacinação contra a febre amarela inadvertidamente aplicada em gestantes durante campanha de imunização em massa realizada na região de Campinas em fevereiro e março de 2000.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a taxa de soropositividade para febre amarela no grupo de gestantes após a vacinação.
- Descrever os eventos adversos da vacina nas gestantes vacinadas.
- Avaliar o risco (frequência) de infecção congênita pelo vírus vacinal.
- Descrever a evolução perinatal (aborto tardio, prematuridade, mortalidade perinatal) em gestantes vacinadas contra febre amarela.
- Descrever sinais de dismorfologia e outras alterações clínicas nos recém-nascidos de gestantes inadvertidamente vacinadas.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo de série de casos.

3.2. População de estudo

3.2.1. Grupo de estudo

Mulheres que receberam vacina contra febre amarela na campanha de vacinação em massa ocorrida no período de 5/2/2000 a 3/3/2000 na região de Campinas (DIR XII) durante a gravidez ou até 15 dias antes da última menstruação, e seus respectivos recém-nascidos.

- **Subgrupo para estudo em profundidade:** aquelas que tiveram o parto no CAISM e seus respectivos recém-nascidos.

3.2.2. Critério para exclusão

Vacinação ocorrida com mais de 15 dias antes do início da gestação, diagnosticada por amenorréia ou por ecografia, no caso das mulheres com amenorréia incerta.

3.3. Variáveis e definições

3.3.1. Para todas as gestantes e seus recém-nascidos

- *Idade das gestantes*: variável numérica, medida em anos completos no momento da entrada no estudo, referida pela gestante.
- *Cidade de origem*: município de residência referido pela gestante.
- *Idade gestacional na vacinação*: tempo de gravidez, em semanas completas, calculada pela data da última menstruação ou pela ultra-sonografia, na data da vacinação.
- *Idade gestacional na primeira consulta do PNE/CAISM*: tempo de gravidez, em semanas completas, calculada pela data da última menstruação ou pela ultra-sonografia, na data da primeira consulta pré-natal no CAISM.
- *Sabia da gravidez*: pergunta feita à gestante se tinha conhecimento do seu estado gravídico. Duas categorias: sim ou não.
- *Informação sobre contra-indicação nas gestantes*: resposta à pergunta se recebeu orientação contra-indicando a vacina em grávidas. Duas categorias: sim ou não.

- *Razão para receber a vacina*: motivo para ter tomado a vacina. Quatro categorias: não percebeu a gravidez, erro de orientação, viagem à área endêmica e ocultou a gravidez.
- *Reações adversas*: sintomatologia associada à vacinação contra a febre amarela, com aparecimento até 15 dias após a aplicação. Oito categorias: cefaléia, artralgia, mialgia, febre, sintomas gastrointestinais, sintomas gripais, sintomas neurológicos e outros.
- *IgG materna para febre amarela*: detecção da imunoglobulina da classe “G” contra a febre amarela, através de teste de neutralização, durante a gravidez ou no puerpério, no mínimo seis semanas após a vacinação. Três categorias: positivo ($\log > 2,7$), negativo ($\log < 2,7$) ou indeterminado ($\log = 2,7$).
- *Aborto*: perda conceptual com menos de 500g de peso ou 22 semanas de idade gestacional. Duas categorias: sim ou não.
- *Óbito fetal*: morte fetal acima de 22 semanas de idade gestacional ou com mais de 500g de peso. Duas categorias: sim ou não.
- *Idade gestacional na data do parto*: tempo de gravidez, em semanas completas, calculada pela data da última menstruação até a data do parto, pela ultra-sonografia ou pelo método de CAPURRO (1978) quando este foi disponível.
- *Peso do recém-nascido*: peso medido em gramas, no momento do nascimento. Variável numérica contínua.

- *Índice de APGAR no 5º minuto de vida*: somatória de pontos no quinto minuto após o nascimento, de acordo com exame clínico do recém-nascido, em relação à frequência respiratória, tônus, frequência cardíaca, resposta ao estímulo externo e coloração de extremidades. Variável numérica, com valores de 0 a 10 (APGAR, 1953).
- *Adequação do peso à idade gestacional*: relação entre o peso do recém-nascido e a idade gestacional ao nascimento, plotados na curva de Lubchenco (LUBCHENCO et al., 1963). Dividida em três categorias: pequeno para a idade gestacional – PIG (abaixo do percentil 10); adequado para a idade gestacional – AIG (entre os percentis 10 e 90); grande para a idade gestacional – GIG (acima do percentil 90).
- *IgG do recém-nascido*: detecção da imunoglobulina da classe “G” contra a febre amarela, através de teste de neutralização nos recém-nascidos ao nascimento e com três, seis e 12 meses de vida. Três categorias: positivo ($\log > 2,7$), negativo ($\log < 2,7$) ou indeterminado. Foram aceitas como amostras de cada período aquelas colhidas nos intervalos especificados abaixo:
 - Sorologia de nascimento – qualquer sorologia coletada entre 0 e 45 dias de vida.

- Sorologia de três meses – qualquer sorologia coletada entre 46 e 135 dias de vida.
 - Sorologia de seis meses – qualquer sorologia coletada entre 136 e 210 dias de vida.
 - Sorologia de 12 meses - qualquer sorologia coletada acima de 210 dias de vida.
-
- *Infecção congênita por vírus vacinal de febre amarela*: presença de IgM em qualquer amostra de sangue do recém-nascido. Categorias: sim ou não.
 - *Defeitos congênitos*: defeito morfológico decorrente de um processo do desenvolvimento intrinsecamente anormal ou interferência em um processo de desenvolvimento originalmente normal, diagnosticado através de exame clínico do recém-nascido (THOMPSON e THOMPSON, 1988). Duas categorias: sim ou não.

3.3.2. Apenas para gestantes que tiveram parto no CAISM

- *Histopatologia placentária*: achados microscópicos de cortes de tecido placentário em parafina. Quatro categorias: vilosite basal, vilosite leve, vilosite moderada e nenhuma alteração.

- *PCR de placenta*: detecção do vírus vacinal da febre amarela, através da técnica de *polymerase chain reaction*, em amostras de tecidos placentários. Duas categorias: positivo ou negativo.
- *PCR de cordão umbilical*: detecção do vírus vacinal da febre amarela, através da técnica de *polymerase chain reaction*, em amostras de cordão umbilical de gestantes vacinadas contra a febre amarela que tiveram o parto no CAISM/Unicamp. Duas categorias: positivo ou negativo.
- *Achado ultra-sonográfico transfontanelar*: resultado de exame ultra-sonográfico de rastreamento de alterações do sistema nervoso central. Quatro categorias: cisto de núcleo caudado, leucomalácia, cisto de plexo coróide e edema cerebral.
- *Acuidade auditiva neonatal*: resultado de exame de rastreamento de defeitos auditivos congênitos (*Brainstem evoked response audiometry*- BERA) realizado nas primeiras 72 horas de vida em recém-nascidos. Duas categorias: hipoacusia ou normoacusia.
- *Achado em fundo de olho*: resultado de exame oftalmoscópico de rastreamento de alterações oculares. Três categorias: sem alteração, coriorretinite e hemorragia retiniana.
- *Avaliação neurológica*: resultado de exame físico neurológico para rastreamento de alterações neurológicas nos recém-nascidos e lactentes. Duas categorias: alterado ou não alterado.

3.4. Procedimentos

3.4.1. No pré-natal

As mulheres identificadas pelos diversos serviços do sistema de saúde da região, e que foram vacinadas contra febre amarela durante a campanha de massa, foram orientadas a procurar acompanhamento no Ambulatório de Pré-Natal Especializado (PNE)/Infecções do CAISM-Unicamp. Ao comparecerem, receberam aconselhamento sobre os riscos e as orientações pertinentes ao projeto e aos cuidados clínicos, devendo assinar um Consentimento Informado e Esclarecido sobre a proposta de seguimento, se estivessem de acordo em participar (Anexo 1). Foi proposto acompanhamento com um mínimo de três consultas de PNE/CAISM, sendo uma para admissão, outra entre 20-24 semanas e a terceira entre 32-36 semanas. Neste acompanhamento realizou-se o preenchimento de ficha de coleta de dados (Anexo 2), coleta de amostra sanguínea para sorologia e realização de acompanhamentos clínico e ultrassonográfico pré-natal.

Para a realização de sorologia materna foi coletada uma amostra sanguínea, no mínimo seis semanas após a data da vacina, no total de 8ml em tubo seco, onde se realizou a pesquisa de anticorpos neutralizantes para febre amarela. Para a titulação dos soros foi utilizada a técnica de neutralização por redução de placas de lise (IgG), realizada no Laboratório de Tecnologia Viroológica/Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz/RJ.

3.4.2. Do nascimento no CAISM

Uma segunda amostra sanguínea materna foi colhida no momento do parto (8ml) para realização de IgG, sendo encaminhada juntamente com a primeira amostra de sangue do recém-nascido.

Apenas parte da coorte das gestantes vacinadas teve parto realizado no CAISM. Foram selecionadas para o parto no CAISM preferencialmente aquelas que residiam em Campinas. Nas mulheres cujo parto ocorreu no CAISM foram coletados amostras de placenta e foi realizada uma avaliação mais pormenorizada neonatal, incluindo:

- Coleta de material fresco e estéril de placenta e cordão umbilical para inoculação em células de mosquito e camundongos e realização de PCR para febre amarela (Instituto Adolfo Lutz/SP).
- Coleta de fragmentos da porção central da placenta em tubo seco, mantidos em nitrogênio líquido ou em freezer a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Após a coleta do material fresco, as placentas e cordão foram colocados em formol e encaminhados para análise histológica no Departamento de Anatomia Patológica.

3.4.3. Do recém-nascido com parto no CAISM

- Coleta de sangue para sorologia (3ml em tubo seco) sendo pesquisados anticorpos da classe IgM pela técnica de Mac-Elisa pelo Instituto Adolpho Lutz – São Paulo (IAL/SP) e pesquisados

anticorpos neutralizantes por redução de placa de lise (IgG) na FIOCRUZ/RJ. A separação (duas alíquotas) foi realizada pelo IAL-Campinas.

- Ultra-sonografia transfontanelar.
- Teste de acuidade auditiva (*Brainstem evoked response audiometry- BERA*).
- Fundo de olho.
- Exame clínico com ênfase em dismorfologia e sinais neurológicos.
- Seguimento ambulatorial com retornos trimestrais, quando foram coletadas amostras para seguimento sorológico, até 12 meses de vida.

3.4.4. Da mãe e recém nascido – parto em outras instituições

- Coleta de sangue materno (8ml em tubo seco) para pesquisa de anticorpos neutralizantes (IgG) realizada pela equipe do Laboratório de Tecnologia Viroológica/Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz/RJ, assim como amostra de sangue do recém-nascido, com envio das amostras identificadas como “Projeto Febre Amarela” para o Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas da Unicamp, que as encaminhava ao Instituto Adolfo Lutz, regional Campinas para separação de duas alíquotas.

Para as gestantes que não tiveram seu parto no CAISM, foi estabelecido contato telefônico posterior ao parto, com agendamento de consulta no Ambulatório de Genética Perinatal do CAISM, às quintas-feiras pela manhã. Nessa oportunidade foi realizado um exame dismorfológico e foi colhida nova amostra de sangue do recém-nascido.

3.5. Coleta e técnicas laboratoriais

- Sorologia para febre amarela: após a coleta de sangue (mãe 8ml e RN 3ml) os soros foram conservados em freezer a -20°C até o momento do transporte ou da realização dos testes. Os tubos de soro foram enviados ao laboratório devidamente identificados, envolvidos em plástico e colocados em caixa de isopor. A separação (duas alíquotas) foi realizada pelo IAL-Campinas.
 - Mac-Elisa (IgM): realizada nas amostras de sangue dos recém-nascidos, coletadas logo após o nascimento.
 - Detecção de anticorpos neutralizantes por redução de placa de lise (IgG).
 - PCR: as amostras de placenta e cordão umbilical foram congelados no freezer a -70°C ou no nitrogênio líquido. Os tubos utilizados eram previamente esterilizados, de plástico e com tampa rosca, devidamente rotulados, lacrados com fita

adesiva, envolvidos por gaze ou saco plástico antes de serem colocados no nitrogênio.

3.6. Tamanho amostral e análise dos dados

Não foi realizado cálculo de tamanho amostral porque houve acompanhamento de todas as gestantes inadvertidamente vacinadas no período da campanha, que se identificaram nos municípios de origem.

A descrição das variáveis é apresentada através de sua distribuição percentual por categoria ou pela média, desvio padrão e intervalo de confiança se variável contínua. A associação entre as variáveis categóricas foi analisada através do teste exato de Fisher para comparação de proporções. Na comparação entre médias foi utilizado o teste t de Student e o pacote estatístico SAS para os cálculos estatísticos.

3.7. Aspectos éticos

Este estudo envolveu procedimentos laboratoriais e clínicos para a detecção do perfil sorológico para febre amarela das participantes e seus filhos, além de exames clínicos para a detecção de malformações e alterações neurológicas nos recém-nascidos.

Estes procedimentos seriam indicados de qualquer modo pela necessidade de um acompanhamento clínico mais rigoroso, já que não há conhecimento

suficiente sobre os possíveis riscos associados à vacinação contra a febre amarela durante a gestação. A recomendação atual para gestantes inadvertidamente vacinadas é a observação, não sendo esta uma condição que indique procedimento especial ou a interrupção da gestação. De qualquer forma, as gestantes consideradas elegíveis ao estudo foram convidadas a participar, após receberem orientação acerca dos objetivos da pesquisa e do que consistiria sua aceitação. A participação foi voluntária, passível de abandono em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo para o atendimento médico e hospitalar posterior. Após sua anuência, o consentimento livre e esclarecido foi oferecido para leitura, com explanação de possíveis dúvidas e posterior assinatura. Uma cópia foi entregue à voluntária. O projeto do estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/Unicamp e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp respectivamente, incluindo seu respectivo termo de consentimento livre e esclarecido.

Para a realização do estudo foram seguidos os princípios da DECLARAÇÃO DE HELSINKI III (2000) e da Resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1997).

4. Resultados

Os resultados serão apresentados da seguinte forma:

- 4.1. Características da população estudada.
- 4.2. Reações adversas da vacina contra febre amarela nas gestantes.
- 4.3. Resultados obstétricos e perinatais.
- 4.4. Sorologias das gestantes e recém-nascidos.
- 4.5. Comparação entre as gestantes que tiveram o parto no CAISM e em outras instituições.
- 4.6. Avaliação genética de recém-nascidos e sua associação com as sorologias.
- 4.7. Resultados de exames específicos para os casos com parto no CAISM e sua associação com as sorologias dos recém-nascidos.

4.1. Características da população estudada

Inicialmente, 480 gestantes foram encaminhadas pelos serviços de saúde da região de Campinas (DIR XII) para o CAISM. Vinte e seis gestantes foram excluídas da análise por haver tomado a vacina da febre amarela mais de 15 dias antes da data da última menstruação ou pela idade gestacional estimada pela ultra-sonografia; ou seja, o período de viremia precedeu o período periconcepcional. Outras 13 perderam o seguimento pré-natal. Das 441 gestantes restantes, 86 tiveram parto no CAISM. A Figura 3 mostra o fluxograma de entrada das gestantes na casuística.

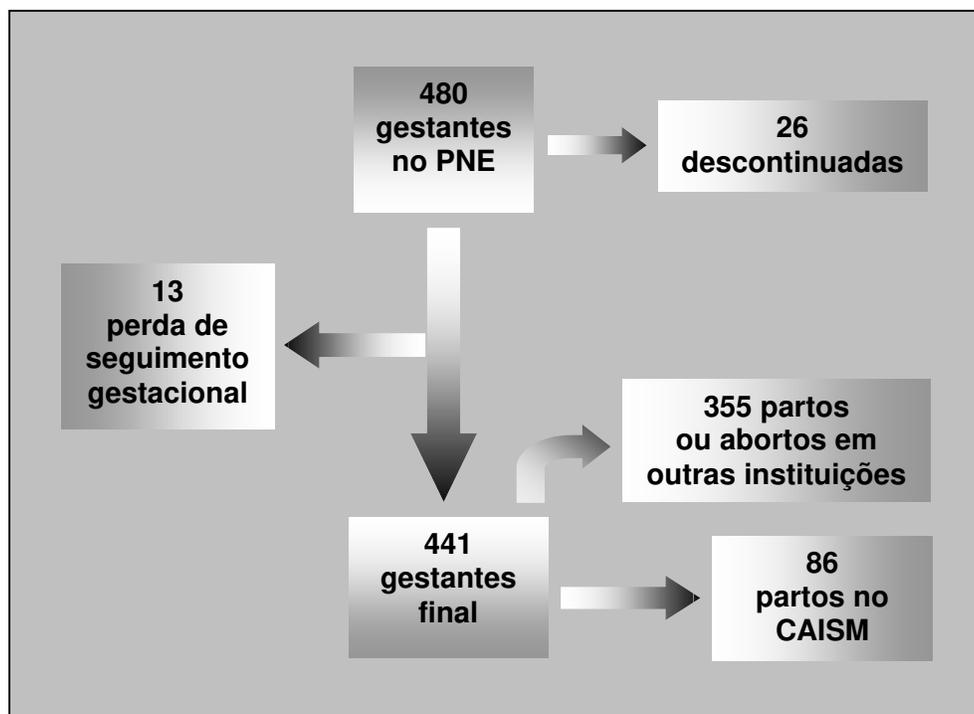


Figura 3. Fluxograma das gestantes encaminhadas para acompanhamento no PNE-CAISM/Unicamp após vacinação contra febre amarela.

A idade das gestantes, a idade gestacional na data da vacinação e na primeira consulta no Pré-Natal Especializado do CAISM estão descritas na Tabela 1.

TABELA 1
Idade das gestantes, idade gestacional na data da vacinação e idade gestacional na 1ª consulta do PNE-CAISM/Unicamp

	n	Mínima	Máxima	Média (DP)	IC (95%)
Idade das gestantes (anos)	441	12	46	24,5 (6,3)	23,9 - 25,1
IG na vacinação (semanas)	418*	0	24,7	5,7 (4,9)	5,2 - 6,2
IG na 1ª consulta do PNE/CAISM (semanas)	361**	2	36	19,8 (6,9)	19,1 - 20,5

DP = desvio padrão

*falta informação em 23 casos

**falta informação em 80 casos

Quando questionadas se sabiam estar grávidas no momento da vacinação, menos de 5% das gestantes responderam que sabiam da gravidez. Quase metade das gestantes disseram que não foram orientadas a evitar a vacina em caso de suspeita de gravidez (Tabela 2).

TABELA 2

Número e porcentagem de gestantes que sabiam estar grávidas e que receberam orientação pré-vacinal quanto ao risco potencial da gravidez

	SIM		NÃO		TOTAL
	n	%	n	%	n
Sabia da gravidez	21	4,9	406	95,1	427*
Foi informada sobre a vacina	236	56,7	180	43,3	416**

*falta informação em 14 casos

**falta informação em 25 casos

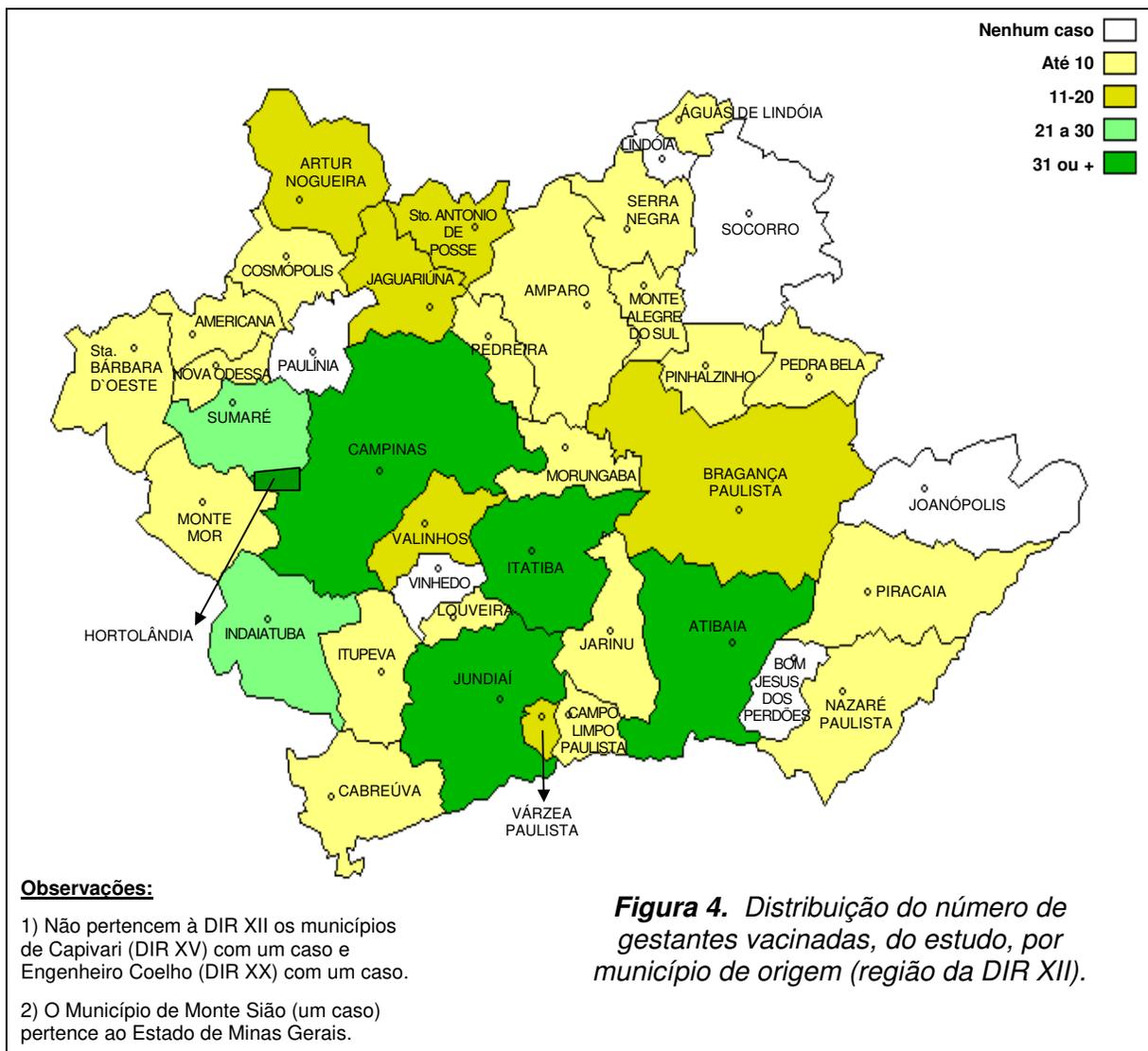
Dentre as gestantes que tiveram orientação contra a vacinação na gravidez, 173 responderam sobre o motivo de tomarem a vacina. A maioria referiu que não sabia da gravidez e em apenas algumas foi constatado um erro de orientação (Tabela 3).

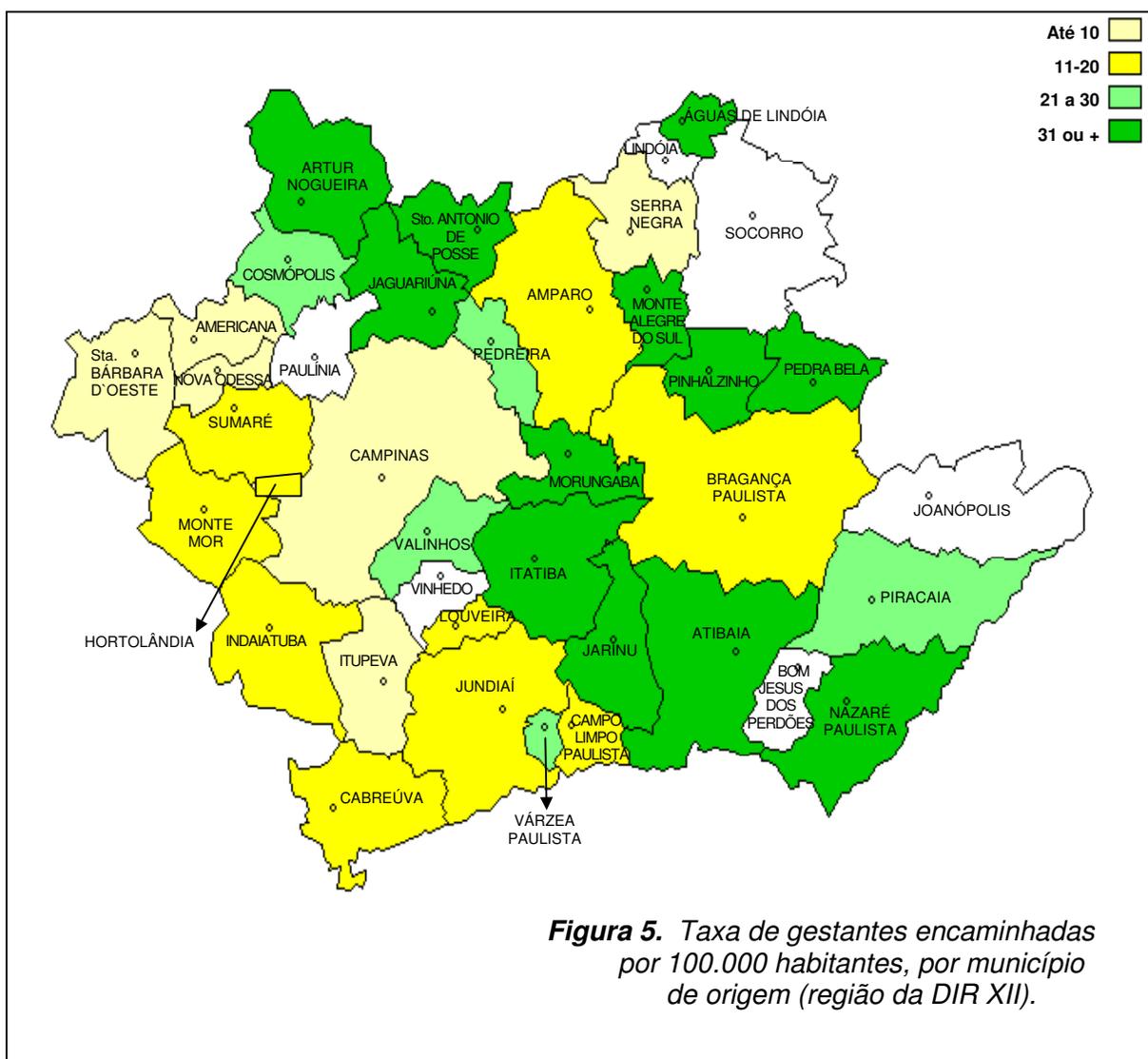
TABELA 3

Motivos que induziram as gestantes, que tiveram orientação pré-vacinal, a tomar a vacina contra febre amarela

	n	%
Não percebeu a gravidez	166	95,9
Erro de orientação	5	2,9
Viagem à área endêmica	1	0,6
Ocultou a gravidez (acompanhada dos pais)	1	0,6
TOTAL	173	100

As gestantes estudadas foram encaminhadas de 36 diferentes cidades de origem, majoritariamente localizadas na área de abrangência da DIR-XII, exceto pelos municípios de Capivari (DIR XV), Engenheiro Coelho (DIR XX) e Monte Sião (Minas Gerais). As cidades mais representadas foram, em ordem decrescente, Jundiaí, Campinas, Itatiba, Hortolândia e Atibaia, as quais somaram quase metade (45,9%) de todas as gestantes do estudo. A distribuição do número de gestantes em cada cidade de origem e a taxa por 100.000 habitantes (CENSO 2000) estão mostradas nas Figuras 4 e 5.





4.2. Reações adversas da vacina contra febre amarela nas gestantes

O total de 414 gestantes respondeu sobre a presença de reações adversas relacionadas à vacina contra febre amarela, no período de até 15 dias após a vacinação. O total de 19,6% das gestantes referiu algum tipo de reação. O tempo médio de aparecimento dos sintomas foi de seis dias (IC 95% de 4 a 8

dias). Não houve conhecimento de reações de hipersensibilidade ou eventos adversos graves em nenhuma das gestantes. A Tabela 4 mostra os tipos de reação adversa e suas freqüências relacionadas à tomada da vacina.

TABELA 4
Freqüência de reações adversas referidas pelas gestantes, com aparecimento até 15 dias após a vacinação (n=414)

SINAIS E SINTOMAS	SIM		NÃO	
	n	%	n	%
Cefaléia	44	10,6	370	89,4
Artralgia	11	2,7	403	97,3
Mialgia	25	6,0	389	94,0
Febre	19	4,6	395	95,4
Gastrointestinais (1)	21	5,0	393	95,0
Gripais (2)	13	3,1	401	96,9
Neurológicos (3)	9	2,2	405	97,8
Outros (4)	9	2,2	405	97,8

(1) Sinais e sintomas gastrointestinais incluem dor de estômago, cólica abdominal, epigastria, vômitos, gastrite, diarreia e náusea.

(2) Sinais e sintomas gripais incluem gripe, dor de garganta, adinamia, dor nas costas, calafrios e cansaço e mal-estar.

(3) Sinais e sintomas neurológicos incluem tontura, escurecimento da vista, síndrome de pânico, secura da boca, adormecimento da boca e sonolência.

(4) Outros sinais e sintomas incluem irritação na cicatriz de cesárea, plaquetopenia, cólica uterina, dor no baixo ventre, taquicardia e crise de asma.

A diferença entre as idades gestacionais na vacinação das gestantes que tiveram ou não reações adversas não foi significativa (Tabela 5).

TABELA 5

Idade gestacional média, desvio padrão e intervalo de confiança, na data da vacinação, das gestantes que tiveram ou não reações adversas da vacina contra febre amarela

Reações adversas	IG média na vacinação em sem. (DP)	IC (95%)
Presentes	6,0 (5,3)	5,0 a 6,1
Ausentes	5,6 (4,8)	4,8 a 7,2

DP = desvio padrão; p=0,5 (t de Student)

4.3. Resultados obstétricos e perinatais

Houve 11 abortos (2,7% do total) e 3 óbitos fetais (0,7% do total). Não foi possível coletar sorologias ou quaisquer outras técnicas de detecção de infecção fetal pelo vírus vacinal da febre amarela nestes casos. Quanto ao índice de Apgar, houve menos de 10% abaixo de 7 no primeiro minuto de vida e menos de 1% abaixo de 7 no quinto minuto de vida dos recém-nascidos, do total de dados obtidos.

A idade gestacional no parto foi obtida em 412 gestantes. Os partos prematuros responderam por menos de 10% do total. A idade gestacional mínima foi 27 semanas, com média de 39 semanas. Foram obtidos resultados de peso referentes a 375 recém-nascidos. O peso mínimo obtido foi 1.110g e o peso máximo de 4.960g, com média de 3.218g (IC 95% - 3.165g a 3.271g). Foi bastante reduzido o percentual de baixo peso ao nascer (<2.500g).

TABELA 6**Distribuição porcentual de prematuridade e baixo peso ao nascer**

	n	n	%
IG até 36 semanas	32	412	7,8
Peso abaixo de 2.500g	23	375	6,1

4.4. Sorologias das gestantes e recém-nascidos

O intervalo médio encontrado entre a vacinação e a coleta da sorologia (IgG) das gestantes foi de 14,4 semanas (desvio padrão de 6,7 semanas; IC 95% = 13,8 a 15 semanas).

Foram colhidas sorologias (IgG) para febre amarela de 433 gestantes. Os resultados, descritos na Tabela 7, mostram que a quase totalidade das gestantes vacinadas mostrou-se soropositiva para a febre amarela.

TABELA 7**Distribuição dos resultados de IgG para febre amarela entre as gestantes vacinadas**

Resultado	n	%
Positivo	425	98,2
Negativo	8	1,8
Indeterminado	0	0
Total	433	100

Do total de recém-nascidos estudados, 230 tiveram amostra sanguínea coletada ao nascimento, todos esses com resultado negativo para IgM. O total de 151 amostras de RN ao nascimento, 268 RN aos três meses de vida, 227 RN aos seis meses de vida e 242 RN com 12 meses de vida foram submetidas à pesquisa de anticorpos neutralizantes. A Tabela 8 e o Gráfico 1 descrevem os resultados e freqüências obtidas, mostrando uma nítida diminuição da freqüência de soropositividade com o aumento da idade dos recém-nascidos, restando 7,0% de IgG positivo aos 12 meses.

TABELA 8

Distribuição porcentual do resultado de IgG para febre amarela dos recém-nascidos e sua freqüência ao nascimento, três, seis e 12 meses de vida

	Nascimento		3 meses		6 meses		12 meses	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativo	12	7,9	76	28,4	165	72,7	196	81,0
Positivo	135	89,4	170	63,4	47	20,7	17	7,0
Indeterminado	4	2,6	22	8,2	15	6,6	29	12,0
TOTAL	151	100,0	268	100,0	227	100,0	242	100,0

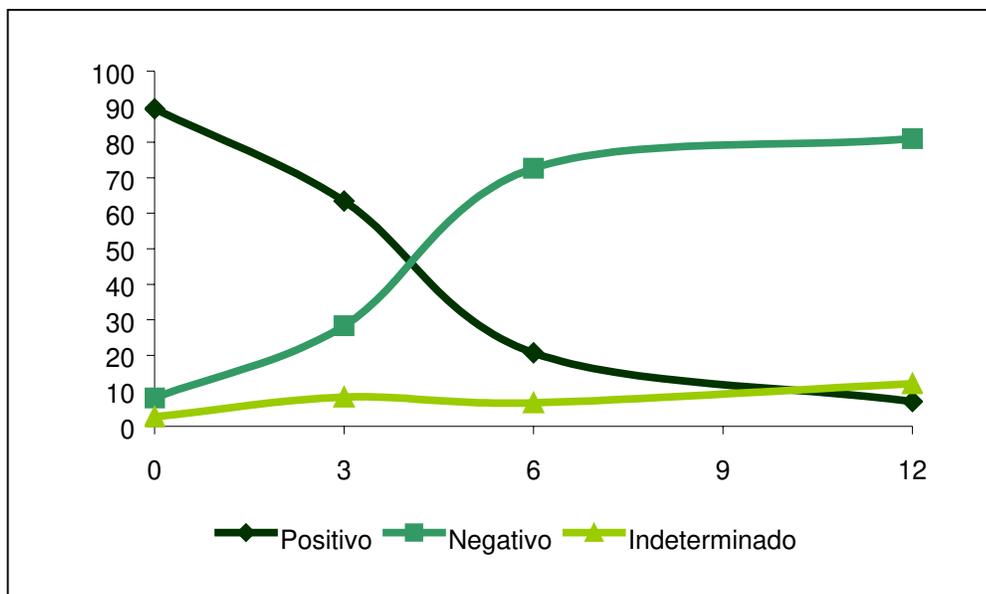


Gráfico 1. Curva de evolução da IgG (%) para febre amarela (por teste de neutralização) ao nascimento, três, seis e 12 meses de vida.

Foram reconvocadas 103 crianças com IgG positivo ou indeterminado aos 12 meses de vida ou na última coleta realizada, para nova análise de sorologia (IgG) após 24 meses de vida, sendo que 37 compareceram. Desse total, em apenas um caso o resultado da sorologia foi positivo e nesse caso específico a sorologia aos 12 meses de vida havia sido indeterminada.

4.5. Comparação entre gestantes que tiveram o parto no CAISM e em outras instituições

As Tabelas 9 e 10 mostram os resultados das gestantes e RN que tiveram seu parto no CAISM, comparativamente com os resultados das gestantes e RN que tiveram seu parto em outras instituições, mostrando que os grupos não se diferenciam em características gestacionais nem de resultado perinatal.

TABELA 9

Comparação das médias de idade materna, idade gestacional na data da vacinação, idade gestacional na primeira consulta no CAISM e peso médio dos recém-nascidos entre gestantes que tiveram o parto no CAISM e em outras instituições

	CAISM	IC (95%)	Outras instituições	IC (95%)	p*
Idade média das gestantes (anos)	23,4	22 – 24,7	24,8	24,1 – 25,5	0,06
IG média na vacinação (semanas)	5,4	4,4 – 6,3	5,8	5,2 – 6,3	0,47
IG média – 1ª consulta no CAISM (semanas)	17,7	16,1 – 19,3	20,5	19,7 – 21,3	<0,01
Peso médio RN (gramas)	3210	3078 – 3342	3208	3150 - 3266	0,98

DP = desvio padrão

*teste t de Student

TABELA 10

Comparação entre prematuridade, APGAR menor que 7 no quinto minuto de vida, baixo peso ao nascer e adequação de peso para idade gestacional entre casos com parto no CAISM e em outras instituições

	CAISM		Outras instituições		p*
	n (N)	%	n (N)	%	
IG até 36 semanas	6 (85)	7,1	22 (210)	7,1	0,16
APGAR<7 5ºmin.	1 (68)	1,5	2 (246)	0,8	0,52
Peso RN<2.500g	4 (68)	5,9	18 (290)	6,2	1,0
Adequação para IG					0,30
AIG	56 (66)	84,8	109 (141)	77,3	
PIG	2 (66)	3,0	3 (141)	2,1	
GIG	8 (66)	12,1	29 (141)	20,6	

* teste exato de Fisher

4.6. Avaliação genética de recém-nascidos e relação com sorologia do recém-nascido

Foram examinados pela equipe de Genética Perinatal 307 recém-nascidos, sendo que sete apresentaram defeitos congênitos (Tabela 11). À exceção de um recém-nascido com cisto renal que teve sorologia (IgG) e resultado indeterminado aos 12 meses de vida e positiva aos 29 meses de vida, todos os outros recém-nascidos com defeitos congênitos apresentaram sorologia (IgG) negativa na última amostra (aos seis ou 12 meses de vida).

TABELA 11
Defeitos congênitos nos recém-nascidos (n=307)

Defeitos Congênitos	N	%
Polimalformado*	1*	0,3
Síndrome de Down	3	1,0
Hipospádia	1	0,3
Hemangioma cavernoso	1	0,3
Cisto renal	1	0,3
TOTAL	7	2,3

*Polimalformado: fenda palatina com sinais menores de dismorfologia

4.7. Resultados de exames específicos para casos com parto no CAISM relacionados com sorologia do recém-nascido

A Tabela 12 mostra os resultados histopatológicos alterados das placentas examinadas em RN que nasceram no CAISM. Quase 1/3 das placentas mostraram algum tipo de alteração histológica, nenhuma considerada específica do vírus vacinal. Entre estes 14 recém-nascidos, apenas um (vilosite leve) teve resultado de IgG positivo e dois (vilosite basal e vilosite leve) tiveram resultado indeterminado aos 12 meses de vida. Os outros 11 (66,7%) recém-nascidos tiveram IgG negativa na sua última coleta (aos 6 ou 12 meses de vida).

TABELA 12

Distribuição porcentual de achados histopatológicos em placentas das mulheres que tiveram parto no CAISM após receberem vacina contra a febre amarela (n=47)

	n	%
Vilosite basal	5	10,6
Vilosite leve	4	8,5
Vilosite moderada	2	4,3
Vilosite moderada+vilosite basal	1	2,1
Vilosite leve+vilosite basal	2	4,3
Total	14	29,8

Foram realizados 15 testes de *polymerase chain reaction* (PCR) para detecção do vírus da febre amarela em amostras aleatórias de placenta e cordão umbilical de RN que nasceram no CAISM. Todos os resultados foram negativos.

A Tabela 13 mostra as alterações encontradas na ultra-sonografia de fontanela realizada nos recém-nascidos, cujas mães tiveram o parto no CAISM. Apesar de mais de 1/10 apresentarem algum tipo de alteração ecográfica, quatro dos sete RN apresentaram sorologia (IgG) negativa aos 12 meses de vida. As outras duas crianças tiveram resultado tardio (após 24 meses de vida) de sorologia negativa, afastando infecção congênita. O RN com edema cerebral e leucomalácia não colheu sorologia em nenhum momento e foi a óbito por encefalopatia hipóxico-isquêmica.

TABELA 13

Alterações ultra-sonográficas transfontanelares ao nascimento (n=67)

	n	%
Cisto núcleo caudado	5	7,5
Edema cerebral + Leucomalácia	1	1,5
Cisto plexo coróide	1	1,5
Total	7	10,4

Foi encontrado apenas um recém-nascido com hipoacusia bilateral pelo teste de BERA ao nascer (1,4% de 70), que se normalizou aos três meses de vida. Nesse caso, a sorologia (IgG) para o vírus da febre amarela também foi negativa aos seis e 12 meses de idade. Com relação ao exame de fundo de olho, dos 65 recém-nascidos submetidos ao exame, detectou-se apenas um caso de coriorretinite (1,5%) e dois casos de hemorragia retiniana (3%). As

sorologias (IgG) desses três recém-nascidos, para detecção do vírus da febre amarela, foram negativas aos 12 meses de vida.

Do exame clínico de 67 lactentes aos 12 meses de vida, oito (13,3%) apresentaram desnutrição protéico-calórica, um (1,7%) apresentou hipertrofia de membro inferior direito, um (1,7%) apresentou estrabismo e um (1,7%) teve o diagnóstico clínico de varicela. Do total de 12 lactentes que apresentaram alguma alteração clínica, todos tiveram sorologia (IgG) negativa aos 12 meses de vida.

Quanto ao seguimento neurológico, do total de 60 lactentes que compareceram nas consultas até os 12 meses de vida, apenas um (1,7%) apresentou hemiparesia direita, um (1,7%) lactente apresentou hipotonia, um (1,7%) apresentou paresia de membro inferior direito com hipotonia e um (1,7%) apresentou atraso no desenvolvimento motor. Esses dois últimos lactentes tiveram sua avaliação neurológica com resultado normal aos 18 e 24 meses de vida. Todos esses lactentes tiveram resultados negativos aos 12 meses de vida para a IgG contra febre amarela.

5. Discussão

Ao ser estabelecido o primeiro contato da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para que o Pré-Natal Especializado do CAISM/Unicamp realizasse acompanhamento das gestantes inadvertidamente vacinadas contra febre amarela na campanha de vacinação de 2000 na DIR-XII, estimavam-se apenas algumas dezenas de casos. O inesperado número de gestantes demonstra os riscos potenciais de ações dirigidas à população, que incluem a faixa etária da idade reprodutiva e a dificuldade de manter os profissionais de saúde alertas para os riscos reprodutivos periconcepcionais quando o foco da intervenção é de saúde coletiva. Quase metade das mulheres vacinada não foram sequer informadas do risco gestacional, embora a idade gestacional das mesmas fosse tão precoce que a orientação dos profissionais teria sido insuficiente para evitar o grande número de casos. Estes só não teriam ocorrido se fosse realizada a vacinação em mulheres que estivessem na segunda metade do ciclo menstrual, uma orientação clínica recomendada para a realização de procedimentos cirúrgicos e radiológicos, freqüentemente negligenciada pelos próprios ginecologistas.

É importante recordar que a recomendação vigente sobre o uso de vacina contra febre amarela na gravidez diz que a mesma deve ser utilizada apenas se a gestante for se deslocar para zona endêmica, em função da morbidade e mortalidade da doença, idealmente sendo realizada a partir do sexto mês (WHO 1998; USA-CDC, 2003).

Deve-se ressaltar a importância deste estudo não só pelas evidências científicas sobre risco gestacional e taxa de soroconversão, que irão nortear as recomendações clínicas, mas também pelo aproveitamento da oportunidade de estudar um evento adverso e indesejável, utilizando as instituições e a capacidade instalada do sistema público de saúde. Esta é uma prática utilizada em outros países com certa frequência, habitualmente conduzida pelos serviços de vigilância epidemiológica para registrar efeitos adversos de vacinas ou efeitos colaterais de medicamentos (USA-FDA, 2003). Tal prática não é rotina no Brasil. Estes registros permitem gerar séries de casos incomuns para posterior análise. O aproveitamento desta oportunidade mostra a capacidade técnica, científica e organizacional das instituições e profissionais envolvidos, e sua articulação em um trabalho cooperativo, permitindo que um estudo complexo e abrangente como este pudesse ser realizado.

As diferenças no total de casos válidos para análise entre as variáveis estudadas foram decorrentes de ter sido um estudo gerado e inserido na assistência a gestantes de alto risco e seus recém-nascidos em um serviço universitário, desenhado e implementado em curto período de tempo, concomitantemente à necessidade clínica de acompanhamento e orientação

pré-natal. Certamente teríamos um melhor controle de coleta dos dados em um estudo clínico com tamanho amostral predeterminado, planejado com antecipação, que não ficasse na dependência da necessidade de resposta às gestantes e à demanda da Secretaria de Saúde do Estado. De qualquer modo, o acompanhamento sorológico das gestantes e recém-nascidos neste estudo compõe uma amostra muito maior do que aquela relatada em publicações anteriores (NASIDI et al., 1993; TSAI et al., 1993; ROBERT et al., 1999). A comparação dos resultados entre as gestantes e recém-nascidos que tiveram o parto e acompanhamento no CAISM/Unicamp ou em outras instituições, demonstra claramente que não há diferença significativa entre os dois grupos. Esses resultados permitem-nos supor que se podem extrapolar os resultados obtidos dos seguimentos clínico e neurológico realizados na parcela nascida no CAISM para toda a coorte.

Os resultados encontrados neste estudo demonstraram que a vacinação contra a febre amarela durante a gestação causou uma elevada taxa de soropositividade (98,2%), o que contradiz o achado de NASIDI et al. (1993) que encontraram apenas 38,6% de soroconversão em gestantes. Essa diferença de resultados pode ser devido a diferenças metodológicas nos dois estudos, ou porque a vacinação na região de Campinas atingiu as gestantes em fase muito precoce da gravidez, onde supostamente a imunodepressão gravídica não é tão marcante. Em estudo para detecção de anticorpos anti-17D em uma população de área indene na Bahia, SANTOS-TORRES et al. (2000) encontraram apenas 1,2% de soropositividade e 25,5% de anticorpos contra flavivírus. Isso demonstra

que, mesmo não sabendo o estado imunológico contra o vírus da febre amarela antes da vacinação, a taxa de soropositividade encontrada foi muito maior que a de uma população de área indene para a febre amarela, o que reforça a efetividade da vacina durante a gravidez inicial.

NISHIOKA et al., (1998) observaram um risco duplicado de abortos espontâneos para a vacina da febre amarela em estudo caso-controle envolvendo 39 casos de aborto e 74 gestantes como controle em Uberlândia, Minas Gerais. A frequência de abortos encontrada neste estudo (2,7%) não foi maior que a estimada para a população em geral. É esperado que nesta coorte de gestantes que procurou espontaneamente o CAISM/Unicamp, na qual a idade gestacional média da primeira consulta foi de 19,8 semanas, a maioria que evoluiu para o aborto não tenha entrado no estudo.

A dificuldade em se determinar a verdadeira taxa de abortos é bastante conhecida e devido a grande proporção de gestações subclínicas. A variabilidade de resultados encontrados depende do método utilizado e da população estudada. BAIRD et al. (1993) referem a taxa de 24% de perdas com quatro semanas de gestação, 9% com oito semanas, 4% com 12 semanas e 3% com 14 semanas. KLINE et al. (1989) referem 30% de perdas gestacionais clinicamente reconhecíveis. Em outro estudo, SILVA e SURITA (2000) referem taxa de 15% a 20% de abortos em gestações clinicamente detectáveis.

Para poder calcular o risco de abortamento determinado pela vacinação, foi proposto no projeto original buscar controles não vacinados, originárias da

mesma unidade de saúde e que tivessem engravidado no mesmo período que os casos em estudo. Mas não foi possível encontrar tais controles, porque não existe um método adequado de identificar estes pares através da data da última menstruação nas unidades de saúde. O método mais facilmente identificável pelos profissionais das unidades de saúde é parear pela data do parto, através do SINASC, o que acabou acontecendo. Entretanto, este método determina um viés de seleção inaceitável porque estariam excluídos dos controles justamente os casos de interesse, que não chegaram a nascer.

A frequência encontrada de óbitos fetais, de 0,7% ou de 7,4/1.000 nascimentos, é semelhante à encontrada na população geral nos Estados Unidos (7,5/1.000) (USA-NCHS, 1991) e bem inferior ao referido no Brasil de 18,5/1.000 por MARIANI NETO e AQUINO (2000) na população geral, e 33/1.000 nascimentos por AQUINO e CECATTI (1998) em gestações de risco, o que reflete que a coorte de gestantes provavelmente teve uma assistência pré-natal adequada. Se assumíssemos que os 13 casos de perda de seguimento não retornaram porque ocorreu óbito intra-útero, teríamos a estimativa máxima de natimortalidade de 5,6% ou 55,7/1.000.

As reações adversas referidas pelas gestantes vacinadas (19,6%) estão de acordo com a ampla variação referida na literatura, que relata reações locais ou sistêmicas em 2,4% (AMBROSCH et al., 1994) a 33% (FREESTONE et al., 1977) das pessoas vacinadas.

Houve 7% de soropositividade (IgG) tardia (12 meses) nos lactentes de gestantes vacinadas contra a febre amarela e não foram encontrados estudos similares na literatura para a comparação de resultados. O único critério laboratorial para a definição de infecção congênita pelo vírus vacinal da febre amarela em recém-nascidos e lactentes seria a detecção de IgM ou o isolamento do vírus por técnica de PCR. Nesta casuística, todos os 230 recém-nascidos estudados foram negativos para IgM.

Como a vacinação foi muito precoce, é preciso salientar que talvez a ausência de IgM detectada não seja critério suficiente para afirmar a ausência de infecção, já que a imuno-incompetência do feto acometido tão precocemente (no primeiro trimestre) pode ter impedido a resposta sorológica fetal com IgM (REMINGTON e KLEIN, 1995). Isso explicaria a diferença com o achado de TSAI et al. (1993) que encontraram um caso de IgM positiva para a febre amarela em 41 recém-nascidos pesquisados e cujas mães foram vacinadas no primeiro trimestre de gestação. Por outro lado, o achado de IgM positiva pelo método de Elisa pode ser falseado pela presença de fator reumatóide (MEURMAN, 1983), o que não foi excluído no estudo citado.

A identificação de IgG tardia, ou sua persistência após a esperada sororreversão, pode ser uma forma indireta de diagnóstico de infecção mais adequada nesta situação específica da vacinação ocorrida inadvertidamente em gestantes da DIR XII. Foi clara a modificação do perfil de positividade de IgG entre três e nove meses de vida, restando um grupo de poucos casos ainda positivos aos 12 meses. Após a análise preliminar destes dados com seguimento

sorológico até 12 meses, ficou evidente a necessidade de confirmar se a positividade residual da IgG seria sinal de infecção congênita. Foi realizada nova mobilização para coleta de sorologia tardia de 103 crianças com IgG positiva ou indeterminada aos 12 meses ou na última sorologia colhida. Os resultados das sorologias tardias, após 24 meses, mostraram apenas um caso positivo entre as 37 crianças que compareceram para coleta. O caso com resultado positivo tinha uma curva logarítmica descendente com resultado indeterminado aos 12 meses. Esta queda pode ter sido devido à redução dos anticorpos maternos, na fase em que a produção endógena de IgG da criança estava em ascensão, representando uma infecção congênita, ou seria apenas variação da mensuração em sorologias não-pareadas.

Os achados histopatológicos descritos como vilosite basal e/ou vilosite leve ou moderada (parenquimatosa) em 29,8% das placentas são achados inespecíficos, nem sempre reflexo de alguma infecção. Sua frequência varia de 6% a 68% na literatura, de acordo com o país estudado. Em estudo realizado na Unicamp, ALTEMANI et al. (1982; 1989) encontraram 24% de vilosite e 41,8% de vilosites placentárias de diversos graus e de etiologia indefinida em placentas de recém-nascidos sem evidência clínica de infecção congênita, e todos com reações sorológicas negativas para sífilis.

As taxas de prematuridade (7,8%) e de baixo peso (6,1%) não diferiram daquelas observadas na DIR XII para a população geral. A Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo relatou a taxa de 8,41% de baixo peso no ano de 2000 para a região da DIR XII (São Paulo, 2003). Com relação ao índice de APGAR,

o resultado de 0,9% abaixo de “7” no quinto minuto de vida é semelhante a dados populacionais apresentados por THORNGREN-JERNECK e HERBST (2001), cujo estudo encontrou a taxa de 0,76% em estudo que envolveu mais de um milhão de partos a termo na Suécia.

Não foi encontrada nenhuma associação da presença tardia de IgG contra o vírus da febre amarela com as alterações clínicas, laboratoriais e dismorfológicas estudadas, exceto pelo recém-nascido que teve o diagnóstico de cisto renal e apresentou IgG indeterminada aos 12 meses e positiva aos 29 meses de vida (Anexo 3).

Confirmando que a vacinação precoce contra febre amarela não determina defeitos congênitos, a prevalência observada nestes recém-nascidos foi de 2,3%, o que é a mesma freqüência relatada nos dados populacionais de CASTILLA et al. (1985), em quase 300.000 nascimentos de 71 hospitais latino-americanos, e por MARTINEZ-FRÍAS et al. (1989) em mais de 500.000 nascimentos de 45 hospitais espanhóis em aproximadamente 10 anos. A taxa calculada por 10.000 nascimentos de cada defeito em particular fica prejudicada pelo pequeno tamanho da amostra, mas é importante notar que as malformações encontradas não são do sistema nervoso central, já que o vírus vacinal da febre amarela é potencialmente neurotrópico.

A freqüência de hipoacusia encontrada ao nascimento (um caso - 1,4%) foi maior que a relatada por RUSSO e MOMENSOHN (1994) que variou de 0,9 a 2,4/1000 nascimentos. Essa variação pode ocorrer dependendo do valor

considerado como mínimo para a audição normal. De qualquer forma, esse lactente teve o resultado do exame normal aos três meses de idade, demonstrando que não houve efeitos otoacústicos devido à vacinação.

O achado de hemorragia retiniana em 3% dos casos é muito menor que o relatado por EGGE et al. (1981), de 16% em um grupo nascido por fórcepe e 41% no grupo que nasceu de parto normal. Essa diferença pode ser pela utilização de critérios diagnósticos diferentes. O diagnóstico de coriorretinite, observado em um caso, sempre faz lembrar infecção congênita, porém a sorologia (IgM e IgG) para detecção de febre amarela nesse recém-nascido foi negativa. Também o seguimento neurológico aos 12 meses de vida das crianças nascidas no CAISM revelou um lactente com hemiparesia direita e outro com hipotonia, porém não houve correlação com o diagnóstico sorológico (IgM e IgG), pois esses foram negativos.

Os achados ultra-sonográficos de cisto de núcleo caudado e de plexo coróide são freqüentemente observados, o que não significa um prognóstico sombrio quando constitui um achado isolado (ISFER e SANCHEZ, 1996).

Resumindo, a capacidade de resposta imune das mulheres vacinadas contra febre amarela com a cepa 17D precocemente na gestação está preservada. A vacina administrada ainda na fase de embriogênese é segura, não havendo evidência de aumento das perdas gestacionais, malformações, infecção congênita clínica ou infecção sorológica identificada pela presença de IgM. A estimativa de risco de infecção congênita vacinal assintomática, baseada em persistência

de IgG, parece ser baixa, cerca de 0,4% (1/235). Ficou evidenciada a inadequação do limite de 12 meses de vida para identificação dos casos em que a presença de IgG no recém-nascido pode ser aceita como critério diagnóstico para infecção congênita. Estudos acompanhando o perfil sorológico para além de 24 meses poderão confirmar se este ponto-de-corte é o mais adequado para definir a infecção congênita em casos de vacinação precoce na gestação.

6. Conclusões

- A taxa de soropositividade para febre amarela no grupo de gestantes vacinadas foi semelhante à encontrada na literatura para a população geral, muito acima da previamente relatada.
- Os eventos adversos da vacina nas gestantes vacinadas foram semelhantes, em frequência, às taxas encontradas na literatura.
- Foi identificado apenas um caso de infecção congênita pelo vírus vacinal pela sorologia tardia (IgG).
- A evolução perinatal (aborto tardio, prematuridade, mortalidade perinatal) em gestantes vacinadas contra febre amarela, similar àquela observada na população geral de gestantes, também sugere ausência de efeitos deletérios da vacina aplicada no primeiro trimestre da gestação.
- Alguns sinais de dismorfologia e outras alterações clínicas nos recém-nascidos de gestantes inadvertidamente vacinadas tiveram frequência semelhante à da literatura encontrada, e se associaram a sorologias negativas para IgG nas amostras de 12 meses de vida.

7. Referências Bibliográficas

ACTIS, D. S.; SA FLEITAS, M. J. Replaciones entre viremia y sero-anticuerpos secundarios a la vacunacion antiamarilica de personas vacunadas com “cepa 17D-EP”. *Rev San Mil Argent*, 69:51-6, 1970.

ALMEIDA, M. Combates sanitários e embates científicos: Emílio Ribas e a febre amarela em São Paulo. *Hist. cienc. saude*, 1999/2000, vol.6, no.3, p.577-607. ISSN 0104-5970.

FONSECA, B.A.L.; FIGUEIREDO, L.T.M. Febre amarela. In:VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 2ª ed., São Paulo: Atheneu; 1999. p.251-7.

ALTEMANI, A. M.; ANDRADE, L. A. L. A.; BRENELLI, M. A.; GRASSIOTO, O.R.; BACHA, A.M. Vilosite placentária: correlação anátomo-clínica. *J Ped*, 52:315-8, 1982.

ALTEMANI, A. M.; FASSONI, A.; MARBA, S. Cord IgM levels in placentas with villitis of unknown etiology. *J Perinat Med*, 17:465-8, 1989.

AMBROSCH, F.; FRITZELL, B.; GREGOR, J.; JONAS, S.; KOLLARISTSCH, H.; TEULIERES, L. et al. Combined vaccination against yellow fever and typhoid fever: a comparative trial. **Vaccine** 12:625-8, 1994.

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Anesth Analg**, 32:260-7, 1953.

AQUINO, M. M. A.; CECATTI, J. C. Epidemiologia do óbito fetal em população de baixa renda. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 20:71-5, 1998.

ARYA, S. C. Yellow fever vaccine. **Emerg Infect Dis**, 5:487-9, 1999.

BAIRD, D. D.; RAGAN, N. B.; WILCOX, A. J.; WINBERG, C. The relationship between reduced fecundability and subsequent foetal loss. In: WITH, R.G.; LERIDON, H.; SPIRA, A. **International studies in demography. biomedical and demographic determinants of reproduction**. New York: Clarendon Press Oxford; 1993. p.329-41.

BRASIL - Ministério da Saúde - **Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa** – Resolução CNS 251/97, publicada no DOU de 23/09/97, 1997.

BRASIL. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA) – **Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela** – Brasília: Ministério da Saúde, 1999, 60p.

BRASIL.FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA) – **Guia de Vigilância Epidemiológica – Febre Amarela** (CID- 10 A95), capítulo 5. In: www.funasa.gov.br/pub/ em 16/09/2002.

BRASIL.CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (CVE) – **Calendário de vacinação para o Estado de São Paulo** - publicação em DOE nº 248, seção I pg. 38 de 28/12/2002 - <http://www.imesp.com.br> , acessado em 11/02/2003a.

BRASIL.CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (CVE). **Informe técnico sobre febre amarela** - <http://www.cve.saude.sp.gov.br/>; acessado em 11/02/2003b.

BRÈS, P. – Benefit versus risk factors in immunization against yellow fever. **Dev Biol Stand**, 43:297-9, 1979.

CAPURRO, H.; KONICHEWSKY, S.; FONSECA, D. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J Pediatr**, 93:120-2, 1978.

CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M.; LOPEZ-CAMELO, J. S. – On monitoring the multiply malformed infant. I: case-finding, case-recording, and data handling in a latin american program. **Am J Med Gen**, 22:717-25, 1985.

CHAN, R.C.; PENNEY, D.J.; LITTLE, D.; CARTER, I.W.; ROBERTS, J.A.; RAWLINSON, W.D. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. **Lancet**; 358:121-2. 2001.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

EGGE, K.; LYNG, G.; MALTAU, J. M. Effect of instrumental delivery on the frequency and severity of retinal hemorrhages in the newborn. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 60:153-5, 1981.

FORATTINI, O. P. Yellow fever. *Rev Saude Públ*, 33: 534-7, 1999.

FRANCO, O. **História da febre amarela no Brasil**. Rio de Janeiro: **SUCAM/Ministério da Saúde**, 1976.

FREESTONE, D. S.; FERRIS, R. D.; WEINBERG, A.; KELLY, A. Stabilized 17D strain yellow fever vaccine: dose response studies, clinical reactions and effects on hepatic function. *J Biol Stand*, 5:181-6, 1977.

ISFER, E. V.; SANCHEZ, R. C. Sistema Nervoso Central. In: ISFER, E. V.; SANCHEZ, R. C.; SAITO, M. Medicina fetal – diagnóstico pré-natal e conduta. Rio de Janeiro: Revinter; 1996. p.83-117.

KLINE, J.; STEIN, Z.; SUSSER, M. Conception and reproductive loss: probabilities. In: Conception to birth: **Epidemiology of prenatal development**. New York: Oxford University Press; 1989. p.43-68.

LANG, J.; ZUCKERMAN, J.; CLARKE, P.; BARRETT, P.; KIRKPATRICK, C.; BLONDEAU, C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg*, 60:1045-50, 1999.

LUBCHENCO, L. O.; HANSMAN, C.; BYD, E.; DRESSLER, M. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 32:793-8, 1963.

MARIANI NETO, C.; AQUINO, M. M. A. Óbito fetal. In: NEME, B. **Obstetrícia Básica**. 2ª ed., São Paulo: Sarvier; 2000. p.579-87.

MARTIN, M.; WELD, L.H.; TSAI, T.F.; MOOTREY, G.T.; CHEN, R.T.; NIU, M. et al. GeoSentinel Yellow Fever Working Group. Advanced age a risk factor for

illness temporally associated with yellow fever vaccination. ***Emerg Infect Dis***,7:945-51, 2001.

MARTINEZ-FRÍAS, M. L.; FRÍAS, J. L.; SALVADOR, J. Clinical/Epidemiological analysis of malformations. ***Am J Med Gen*** 35:121-5, 1989.

MEURMAN, O. Detection of antiviral IgM antibodies and its problems – a review. ***Curr Top Microbiol Immunol***, 104:101-5, 1983.

MONATH, T. P. Yellow Fever. In: PLOTKIN, S.A.; ORENSTEIN, W.A. eds. ***Vaccines***. 3^aed., Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1999. p.815-79.

NASIDI, A.; MONATH, T. P.; VANDERBERG, J.; TOMORI, O.; CALISHER, C. H.; HURTGEN, X. et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. ***Trans Royal Soc Trop Med Hyg***, 87:337-9, 1993.

NISHIOKA, S.A.; NUNES-ARAUJO, F.R.F.; PIRES, W.P.; SILVA, F.A.; COSTA, H.L. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. ***Tropical Med Int Health***, 3:29-33, 1998.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Grupo técnico assessor em doenças preveníveis por vacinação – XV Reunião – Conclusões e recomendações**, Washington DC, EUA, 22-23 novembro de 2002, 22p.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Yellow fever vaccines: Achievements, problems, needs**. In: Proceedings of the International Conference on the Application of Vaccines Against Viral, Rickettsial, and Bacterial Diseases of Man. Section A. Arbovirus Diseases. Scientific Publi. Nº 226. Washington, DC, Pan American Health Organization, World Health Organization, 1971, p.31.

POST, P. R.; CARVALHO, R.; FREIRE, M. S.; GALLER, R. **The early use of yellow fever virus strain 17D for vaccine production in Brazil - a review.** *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* [online]. ago. 2001, vol.96, no.6 [citado 11 Fevereiro 2003], p.849-857. Disponível na World Wide Web: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid

REMYINGTON, J. S.; KLEIN, J. O. **Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant.** 4th ed., Philadelphia, USA, WB Saunders Company, 1995 p. 1-16.

ROBERT, E.; VIAL, T.; SCHAEFER, C.; ARNON, J.; REUVERS, M. – Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine*, 17:283-5, 1999.

RUSSO, I. C. P.; MOMENSOHN, T. M. **Audiologia infantil.** 4ª ed., Editora Cortez, São Paulo, 1994.231p.

SANTOS-TORRES, S.; STRAATMANN, A.; MOTA, K.; VASCONCELOS, P. F.; DA ROSA, A. P.; TAVARES-NETO, J. The immune state against yellow fever vaccinal virus (17D) in 2 populations of Bahia State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 33:39-46, 2000.

SÃO PAULO. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. **Percentual de nascidos vivos que apresentaram Baixo Peso ao Nascer (< 2500g), segundo Regiões de Saúde, Estado de São Paulo 1994 a 2001.** Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/dsaude/nascvivo/html/baipeso_01.htm (15/05/2003).

SILVA, J. L. P.; SURITA, F. G. C. Abortamento espontâneo. In: NEME, B. **Obstetria básica** – 2ª ed., São Paulo: Sarvier; 2000. p.552-61.

THOMPSON, J.S.E.; THOMPSON, M.W. Aspectos genéticos do desenvolvimento. In: **Genética Médica**. 4ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.

THORNGREN-JERNECK, K.; HERBST, A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol*, 98:65-70, 2001.

TSAI, T. F.; PAUL, R.; LYNBERG, M. C.; LETSON, G. W. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis*, 168:1520-3, 1993.

UNITED STATES OF AMERICA - **Vital statistics of the United States, 1998, vol. II, Mortality, Part A.**, DHHS Pub. (PHS):91. National Center of Health Statistics, US Government Printing Office, Washington D.C., 1991.

UNITED STATES OF AMERICA – Centers for Disease Control and Prevention - **Fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17D-derived yellow fever vaccination, 1996-2001**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50(30):643-5.

UNITED STATES OF AMERICA – Centers for Disease Control and Prevention. **Yellow fever vaccine; recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices**. MMWR 2002;51 (NºRR-17):20p.

UNITED STATES OF AMERICA - Centers for disease control and prevention - **Comprehensive Yellow Fever Vaccination Requirements –**
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/yellowfever/index.htm> acessado em 24/05/2003.

UNITED STATES OF AMERICA – Food and Drug Administration – How to Report Problems With Products Regulated by FDA – FDA/Website Management Staff, May 21, 2003.

VASCONCELOS, P.F.; LUNA, E.J.; GALLER, R.; SILVA, L.J.; COIMBRA, T.L.; BARROS, V.L. et al. Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* , 358:91-7, 2001.

WHEELOCK, E. F.; SIBLEY, W. A. - Circulating virus, interferon and antibody after vaccination with the 17D strain of yellow-fever virus. *N Engl J Med*, **273**:194-7,1965.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Requirements for Yellow Fever Vaccine. Geneva: World Health Organization, Technical Report Series**, WHO Expert Committee on Biological Standardization, 27th Report nº 594, pp23-50, 1976.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Yellow fever – Technical Consensus Meeting**; Geneve, 2-3 March 1998 – <http://www.who.ch/gpv-documents/> , acessado em 23/02/2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Vaccines, immunization and biologicals – Rubella Vaccine**. In: <http://www.who.int/vaccines/en/rubella.shtml>, updated abril 2003, acessado em 24/05/2003.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, Unicamp. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 - Consentimento Informado e Esclarecido

Eu, _____, fui informada que o Pré-Natal Especializado da Unicamp está fazendo um estudo sobre os possíveis efeitos da vacina contra febre amarela sobre o feto ou o recém-nascido. Como recebi a vacina durante esta gestação ou até um mês antes de seu início, fui convidada a participar deste estudo que será de acompanhamento durante o pré-natal e do meu filho por 12 meses.

Fui informada sobre o pouco que se sabe dos riscos da vacinação na gestação, que seriam de 2,5% de infecção da criança, sem defeitos ou conseqüências. Também explicaram que não se indica vacinar crianças de menos de 6 meses, pela possibilidade de inflamação nos tecidos cerebrais provocada pelo vírus da vacina. Assim, os pesquisadores estão propondo a mulheres que foram vacinadas durante a gravidez uma acompanhamento relativo aos riscos da vacina e avaliações mais detalhadas do recém-nascido.

Deverei manter meu acompanhamento pré-natal em outro serviço ou com meu médico ao mesmo tempo que farei estes exames por causa da vacina. O mesmo deve acontecer com meu filho, quando ele nascer, informando que faço parte deste estudo de Vacina de Febre Amarela na Gestação.

Para participar deste estudo, deverei comparecer várias vezes ao CAISM da Unicamp. A primeira delas para colher sangue (duas colheres de sopa), no mínimo 6 semanas após a vacina; novamente para fazer uma consulta pré-natal inicial; duas vezes para realizar ecografias procurando alterações no feto; duas consultas para ver os resultados destas ecografias e; em alguns casos que serão selecionados pelos médicos, três vezes após o parto para fazer exames especializados do meu bebê (com 3, 6 e 12 meses de vida). Deverei procurar o CAISM sempre que tiver algum problema na gestação, após consultar o médico ou serviço que faz meu pré-natal.

O parto também deverá ser em outra maternidade, a menos que os médicos da pesquisa me informem que devo ter meu filho no CAISM. No parto, serão colhidos exames de sangue de mim (2 colheres de sopa) e do meu filho (1 colher de sopa), que serão encaminhados para o Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Após o parto em outro hospital, receberei telefonema da equipe da Unicamp para marcar consulta de avaliação do meu filho com a médica geneticista (Dra. Denise Cavalcanti) e para coleta de exames de sangue aos 3, 6 e 12 meses de idade. Sei que os pesquisadores vão convidar uma parte das gestantes para terem seus partos no CAISM, quando julgarem que a situação sugere a necessidade de realizar exames mais detalhados do meu filho. Estes

exames incluirão um teste de surdez, um exame de ultra-som e exame de sangue do meu filho, além de avaliação médica detalhada. Após a alta do parto, quando for na Unicamp, as crianças deverão realizar acompanhamento na Neonatologia do CAISM, às terças-feiras, com Dra. Mônica Pessoto. Se o parto for fora, mas meu médico e os médicos da pesquisa decidirem que o acompanhamento deverá ser no CAISM, a consulta será marcada por telefone, e acontecerá neste mesmo horário (às terças-feiras, à tarde).

Fui informada de que toda mulher grávida tem um risco de 15% de perder o bebê naturalmente e que não há informação científica que mostre se a vacinação aumenta esta chance no meu caso. Mesmo assim, fui aconselhada a vir ao CAISM/Unicamp imediatamente, ou assim que possível, caso perca o bebê, para que seja feita uma avaliação da possibilidade de que isso tenha ocorrido em consequência da vacinação. Neste caso, devo procurar o Pronto Atendimento do CAIS em qualquer horário. Caso seja internada em outro serviço, deverei trazer uma cópia dos exames feitos em outro hospital e o material enviado para exame de biópsia fixado em parafina (peça em parafina) para ser encaminhado para alguns exames mais específicos na Unicamp.

Para ajudar nos retornos, fui informada que receberei, ao final da gravidez, o reembolso dos gastos de 6 visitas durante a gestação (R\$ 10,00 por visita = 60,00). Se meu filho também precisar ser acompanhado na Unicamp, receberei reembolso de mais 3 visitas que faremos com 3, 6 e 12 meses de vida (R\$ 30,00).

Sei que meu nome não será mencionado e que os resultados observados serão informados às autoridades de saúde, aos pesquisadores e à população em geral, para que se saiba mais, no futuro, sobre as consequências do uso da vacina contra febre amarela na gravidez.

Qualquer dúvida que eu ou meu médico tenha, podemos entrar em contato com o Pré-Natal Especializado da Unicamp, com Enf. Marina, Zoraide ou Drs. Marcelo Cavalcante e Eliana Amaral (fone: XX-19-7889331 ou 7889304), no Serviço de Neonatologia com Dra. Mônica (fone XX-19-7889323 ou 7889307) ou no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HC-Unicamp, Dra. Priscila ou Gema ou Eliane (fone XX-19-7887763 ou 7889450).

Assim informada, estou de acordo em participar, com meu filho, deste estudo.

Assinatura da voluntária

Nome:

Assinatura da testemunha

Nome:

Relação com a voluntária:

Assinatura do pesquisador ou assistente da pesquisa

Nome:

Data: ____/____/____

9.2. ANEXO 2 – Ficha de coleta de dados - Casos

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA NA GESTAÇÃO E PERICONCEPCIONAL Estudo Colaborativo Obstetrícia/CAISM E NVE/HC,Unicamp e CVE-ESTADO SP

1- IDADE: |__|__|

3- CIDADE DE PROCEDÊNCIA: 2- OCUPAÇÃO: _____

5- DATA DA VACINA: ___/___/___

4- Bairro: _____

6- LOTE DA VACINA: _____

7- LOCAL DA VACINAÇÃO(anexar cópia do cartão de vacina): _____

8- DUM: ___/___/___

10- INFORMARAM QUE NÃO
DEVIA SER VACINADA se grávida?
[] sim [] não

9- SABIA ESTAR GRÁVIDA?: [] sim [] não

11- Se foi informada , POR QUE TOMOU A VACINA? _____

12- IDADE GESTACIONAL POR AMENORRÉIA NO DIA DA VACINA: |__|__|

13- IDADE GESTACIONAL POR ECOGRAFIA NO DIA DA VACINA: |__|__|

14- DATA DA PRIMEIRA CONSULTA PNE-CAISM: ___/___/___

15- IDADE GESTACIONAL POR AMENORRÉIA NA 1ª CONSULTA: |__|__|

16- SINTOMAS relacionados à vacina (até 15 dias) :

Nenhum: |__|

Cefaléia: |__|

Artralgia: |__|

Mialgia: |__|

Febre: |__|

Outros: |__|

17- INÍCIO DOS SINTOMAS APÓS VACINAÇÃO (dias): Qual? _____
|__| |__| |__|

18- SOROLOGIA 1:

Data: ___/___/___

19- Tomou OUTRAS VACINAS NA GEST. IgG: _____ IgM: _____

[] não [] sim

20- VIAJOU PARA ALGUM LUGAR NA GESTAÇÃO Se SIM, qual _____ Quando ___-___-___
(cópia de documento)

Onde foi _____

21- Resultado da ECO 1ª METADE DA GESTAÇÃO Quando foi ___-___-___

Data: ___/___/___

Alteração: _____ IG: _____

Se, sim, qual? _____

22- Resultado da ECO MORFOLÓGICA 1 (20-24 SEM)

Data: ___/___/___

Alteração: _____ IG: _____

Se, sim, qual? _____

23- Resultado da ECO MORFOLÓGICA 2 (32-36 SEM)

Data: ___/___/___

Alteração: _____ IG: _____

Se, sim, qual? _____

24- EVOLUÇÃO DA GESTAÇÃO:

Sem complicações gestacionais:

Abortamento:

Óbito fetal: Se, Sim: IG: Causa: _____

Malformação fetal com diagnóstico perinatal: Se, sim: IG: Causa: _____

Sim, qual: _____

Outras complicações:

25- PARTO Sim, qual? _____

IG parto: sem Local _____ Data: ____-____-____

AP placenta: _____

PCR placenta: _____

PCR cordão umbilical: _____

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Nome da mãe: _____ HC[]

Nome do RN: _____ HC[]

Peso: Apgar 1: Apgar 5: Capurro:

Adequação peso-IG: [] AIG [] GIG [] PIG

Sorologia do RN no parto:

Data: ____/____/____

PCR SG RN: positivo IgG: _____ IgM: _____
 negativo

Eco de Fontanela:

Alteração: _____

Teste de acuidade auditiva: Sim, qual? _____

Alteração: _____

Avaliação dismorfológica Sim, qual? _____

Alteração: _____

Avaliação neurológica Sim, qual? _____

Alteração: _____

Fundo de olho Sim, qual? _____

Alteração:

Retorno de 3 meses: Sim, qual? _____
Data: ___/___/___

Sorologia aos 3 meses:

Avaliação clínica 3 meses IgG: _____ IgM: _____

Alteração: _____

Avaliação neurológica aos 3 meses Sim, qual? _____

Alteração: _____

Retorno de 6 meses: Sim, qual? _____
Data: ___/___/___

Sorologia aos 6 meses

Avaliação clínica aos 6 meses IgG: _____ IgM: _____

Alteração: _____

Avaliação neurológica aos 6 meses Sim, qual? _____

Alteração: _____

Retorno de 12 meses: Sim, qual? _____

Data: ___/___/___

Sorologia aos 12 meses:

Avaliação clínica aos 12 meses IgG: _____ IgM: _____

Alteração: _____

Avaliação neurológica aos 12 meses Sim, qual? _____

Alteração: _____

24- EVOLUÇÃO DO RN: Sim, qual? _____

Complicações neonatais (até 28 dias) [] sim [] não

Se SIM, quais _____

Óbito neonatal [] não [] sim

Óbito pós-neonatal [] não [] sim Se, Sim, |__|__| dias Causa: _____

Sinal dismórfico: [] ausente Se, sim, |__|__| meses Causa: _____
[] maior [] menor

Se MAIOR ou MENOR, descrever:: _____

Outras complicações 1º ano: [] não [] sim

Sim, qual? _____

CONCLUSÃO:

[] AUSÊNCIA DE FA CONGÊNITA

[] PRESENÇA FA CONGÊNITA ASSINTOMÁTICA

[] PRESENÇA FA CONGÊNITA SINTOMÁTICA

9.3. ANEXO 3 - Resultados de sorologias e exames neonatais no caso com sorologia (IgG) positiva aos 29 meses de vida

IgM	negativo
IgG nascimento	NR*
IgG 3 meses	3,3 (positivo)
IgG 6 meses	2,6 (negativo)
IgG 12 meses	2,7 (indeterminado)
IgG 29 meses	2,88 (positivo)
Peso ao nascimento (g)	3230
APGAR	9/10
US fontanela	SA**
BERA	SA**
Fundo de olho	SA**
Exame dismorfológico	cisto renal à esquerda
Exame neurológico aos 12 meses	SA**
Exame clínico aos 12 meses	SA**
PCR cordão umbilical e placenta	NR*
Histologia placentária	SA**

* - não realizou

** - sem alteração