



ARTIGO ORIGINAL

Inquérito sorológico de rubéola na era pré-vacinação, em creches, escolas e maternidades de Fortaleza

Serologic survey of rubella in the pre-vaccine era in child-care centers, schools and maternity units of Fortaleza

Luís C. Rey¹, Luiza M.M. Barbosa², Carmen L. Osterno³, Isabel L.C. Ramalho⁴,
Dina C.L.F. Vilar⁵, Ângela M.F. Memória⁵, Lúcia C. Vieira⁵, Valéria F. Gonçalves⁵

Resumo

Objetivo: Identificar a prevalência de rubéola em diversas idades e grupos populacionais e a suscetibilidade de mulheres gestantes e puérperas segundo idade, número de filhos e aborto espontâneo.

Métodos: Estudo transversal de tipo inquérito sorológico. Pré-escolares e escolares foram selecionados em creches e escolas públicas distribuídas por distritos sanitários de Fortaleza. As gestantes e puérperas saudáveis foram recrutadas em duas grandes maternidades e três ambulatorios públicos de pré-natal. Indivíduos previamente vacinados e portadores de doenças crônicas ou agudas foram excluídos. Foi obtido consentimento escrito de todos os participantes ou responsáveis. Para detecção qualitativa de IgG sérica anti-rubéola utilizou-se o método de Elisa-indireto.

Resultados: As soroprevalências médias por idade de 999 amostras foram 2 a 5 anos= 59% (136/231); 6 a 9 anos= 53% (109/204); 10 a 19 anos= 56% (243/432); e 20 a 39 anos= 80% (106/132). A idade média de 187 gestantes e puérperas foi de 23 anos (10-39) com soroprevalência de 76% (142/187), 62% no grupo de 15-19 anos e 83% no grupo de 26-39 anos. Uma maior soroprevalência esteve associada à maior idade materna ($p<0,001$), a história de aborto espontâneo ($p=0,03$) e a 2 ou mais filhos ($p=0,01$).

Conclusões: A elevada soroprevalência em pré-escolares revela a intensa transmissão do vírus nas creches. A alta suscetibilidade nos adolescentes (45%), entre os quais a gravidez é freqüente, enfatiza a necessidade de se introduzir a vacina precocemente e manter elevada cobertura nos jovens, visando erradicar a rubéola congênita. Igualmente, a vacinação rotineira das puérperas nesse grupo etário é particularmente benéfica.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 467-472: rubéola, campanha de vacinação, gravidez, anticorpos, prevalência.

Abstract

Objectives: To identify rubella prevalence in different ages and population groups and rubella susceptibility of pregnant and postpartum women according to age, number of children and spontaneous abortion.

Methods: Cross-sectional study of sero-survey type. Children and students were selected in day-care centers and schools distributed by health districts of Fortaleza. Pregnant and postpartum healthy women were recruited in two large maternity units and three antenatal clinics; individuals previously vaccinated and presenting chronic or acute diseases were excluded. Written consent was obtained from participants or their caretakers. Anti-rubella IgG qualitative detection was performed with an Elisa-sandwich assay.

Results: Mean age-specific sero-prevalence rates of 999 samples were: 2 to 5 years= 59% (136/231); 6 to 9 years= 47% (95/204); 10 to 19 years= 56% (243/432) and 20 to 39 years= 80% (106/132). The mean age of 187 pregnant and postpartum women was 23 years (10-39) with a sero-prevalence of 76% (142/187), where 62% seropositives aged 15 to 19 and 83% aged 26 to 39 years. A higher seroprevalence was related to women's age ($p<0.001$), history of spontaneous abortion ($p= 0.03$), and two or more children ($p=0.01$).

Conclusions: The high sero-prevalence of rubella in preschool age children reflects the intense viral transmission in child-care centers. The high susceptibility in adolescents (45%), among whom pregnancy is common, emphasizes the need to introduce rubella vaccine early and keep high immunization coverages in youngsters in order to eradicate congenital rubella syndrome. Also, postpartum routine immunization against rubella in this age group is of particular benefit.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6):467-472: rubella, vaccination campaign, pregnancy, antibodies, prevalence.

1. Mestre em Pediatria; Hospital Walter Cantídio - UFC e Hospital Infantil Albert Sabin - Secretaria Estadual da Saúde do Ceará (SESA-CE).
2. Mestre em Epidemiologia, chefe do Depto. de Epidemiologia, SESA-CE.
3. Enfermeira, Chefe do Programa Estadual de Imunização, SESA-CE.
4. Bioquímica-farmacêutica, Laboratório de Saúde Pública, SESA-CE.
5. Epidemiologista, Departamento de Epidemiologia, SESA-CE.

Estudo financiado pela Escola de Saúde Pública do Ceará/ Ministério da Saúde/Projeto Nordeste, projeto nº 96034.82.032.

Introdução

A rubéola aguda é uma virose endemo-epidêmica, que acomete principalmente crianças, mas também adolescentes e adultos jovens, caracterizada por quadro febril moderado, cefaléia, faringite, rash eritematoso e hipertro-

fia de linfonodos cervicais posteriores. A embriopatia ou síndrome da rubéola congênita (SRC) decorre da viremia durante a infecção aguda na mulher grávida. Como exemplo, as probabilidades de infecção fetal são de 80%, 67% e 25% quando a viremia materna ocorre nas primeiras 12 semanas, na 14ª e na 26ª semana, respectivamente. O vírus da rubéola (RNA) foi isolado em 1962 e é classificado na família *Togaviridae* e no gênero *Rubivirus*¹.

Entre 1963 e 1964, durante a grande epidemia nos EUA, calculou-se que tenham ocorrido 12,5 milhões de casos de rubéola aguda. A taxa de gestantes afetadas foi em média de 100/10.000 (1%); sofreram lesões intra-uterinas 30.000 fetos dos quais 5.000 abortos espontâneos e 2.100 óbitos neonatais. A SRC incidiu sobre 20.000 dos nascidos-vivos, em que 11.600 ficaram surdos, 3.580 cegos e 1.800 com retardo mental. O custo total da epidemia chegou a ser calculado em US\$ 1,5 bilhão².

A SRC é observada com maior frequência em gestantes de menor idade, é também mais alta em múltiparas do que em nulíparas, evidenciando a importância do contato domiciliar com crianças. Isso indica que, enquanto a doença mantiver uma alta circulação na infância, haverá sempre risco para as gestantes suscetíveis³.

A rubéola não é sujeita à investigação epidemiológica pelas autoridades sanitárias no Brasil. Ocorre forte subnotificação em Fortaleza, tendo sido referidos apenas 758 casos entre 1991 e 1994.

A vacina de vírus atenuados, disponível desde 1969, é constituída atualmente pela cepa RA 27/3 gerada em cultura de células diplóides. Confere excelente proteção contra a infecção aguda e impede a viremia pós-contato com o vírus selvagem na grávida imunizada^{4,5}.

A idade de maior ocorrência da infecção aguda varia segundo os países. Em regiões densamente povoadas e em instituições, como creches e escolas, a infecção é precoce, atingindo rapidamente a maioria dos pré-escolares. A maior viragem sorológica pelo vírus selvagem ocorre entre 2 e 3 anos na Gâmbia, 8 e 9 anos nos Estados Unidos e 9 e 10 anos na Holanda. As taxas de ataque médias (probabilidade de se infectar a cada ano), segundo esse modelo, correspondem ao inverso da faixa etária de maior incidência, ou seja, 0,4 a 0,5 para Gâmbia, 0,12 para os Estados Unidos e 0,10 para a Holanda⁶. Na África e na Ásia, todas as jovens adquirem o vírus durante a infância (doença endêmica), as mulheres na idade fértil estão imunes e a SRC é raramente observada. Quando a média etária da infecção por rubéola se eleva, como na Holanda, muitas jovens atingem a puberdade soronegativas; a introdução do vírus em ambientes com alta proporção de adolescentes suscetíveis resulta em epidemias². Um inquérito em Mar del Plata, Argentina, mostrou que 12% das mulheres de 15 a 49 anos não possuíam anticorpos contra a rubéola, dados compatíveis com os encontrados nos Estados Unidos e na Inglaterra⁷.

Ao se vacinar apenas a população infantil, ocorre diminuição da circulação viral, os suscetíveis levarão mais tempo para soroconverter, e as mulheres jovens podem vir a se infectar durante a gravidez. Em países com alta circulação do vírus, como o Brasil, coberturas vacinais abaixo de 85% da população infantil podem até causar aumento da SRC, se as mulheres em idade fértil não forem protegidas.

A vacinação sistemática de puérperas ainda na maternidade - adotada pelo Programa Nacional de Imunização em todo o país - visa a proteção das mulheres com vida sexual ativa (estratégia dita seletiva), mas não elimina a transmissão do vírus na população. Nos países industrializados, a erradicação da rubéola deu-se através da vacinação sistemática de lactentes e escolares até 15-16 anos de idade (estratégia de erradicação)⁸⁻¹⁰.

Apenas alguns estados brasileiros dispõem da vacina contra rubéola gratuita para lactentes. Em São Paulo a vacinação foi iniciada, em 1992, com uma campanha de tríplice viral em crianças de 1 a 10 anos de idade e, depois, introduzida no calendário oficial aos 15 meses. Houve dramática redução do número de casos de SRC^{11,12}.

Visando a subsidiar futuras campanhas de vacinação em massa para introduzir a vacina tríplice viral no calendário oficial, os autores buscaram, com este estudo, estabelecer o perfil sorológico da rubéola em diversos grupos etários da população. Além disso, determinar a suscetibilidade de mulheres em idade fértil e identificar fatores associados à soroprevalência em gestantes e puérperas.

Métodos

Estudo transversal e contemporâneo (prospectivo), de tipo inquérito soro-epidemiológico.

Por questões de ordem prática, a seleção dos indivíduos residentes em Fortaleza deu-se por agrupamentos a partir de creches, escolas, maternidades e ambulatórios de pré-natal. O cálculo da amostra foi realizado tomando-se em conta prevalências médias da literatura^{12,16,20}; estimativas de população dos grupos específicos (crianças que freqüentam creches, escolas, e número de partos mensais) em Fortaleza. Para o cálculo da amostra foi utilizado o programa Epi Info 6.0¹⁷, considerando-se o intervalo de confiança de 90% e o erro tipo I de 5%; o efeito do desenho (por agrupamentos) situou-se entre 1,0 (gestantes e puérperas) e 2,0 (pré-escolares e escolares).

1) Pré-escolares (entre 2 a 5 anos)

Em 1996 existiam 154 creches públicas em Fortaleza, com uma meta de admissão de 15.000 crianças entre 2 e 5 anos (5% da população total estimada). Foram sorteadas 8 creches distribuídas nas 8 regiões sanitárias da cidade.

2) Escolares (6 a 18 anos)

Foram sorteadas 12 escolas públicas de primeiro e segundo graus de um total de 180, distribuídas nas 8 regiões urbanas, para uma população estimada em 540.000 habitantes.

3) Gestantes e puérperas

Cerca de 3.500 partos mensais (95% do total) ocorrem em maternidades públicas e conveniadas em Fortaleza. Foram arbitrariamente designadas as duas maiores maternidades públicas (responsáveis por um terço dos partos/mês) e três grandes ambulatórios de pré-natal (dois pertencentes às mesmas maternidades), que prestam assistência a gestantes do município. Foram recrutadas todas as mulheres preenchendo os critérios de inclusão presentes nas unidades durante as visitas.

Os procedimentos da pesquisa foram aprovados no aspecto ético pelo Conselho Regional de Medicina do Ceará. Solicitou-se autorização por escrito dos pais para os menores de 14 anos e das mulheres participantes, após ampla explanação sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, em reuniões para essa finalidade. O recrutamento das gestantes foi realizado após a primeira consulta pré-natal e em reuniões sobre parto e planejamento familiar. Os critérios de exclusão do estudo foram referência de vacinação contra a rubéola (por interrogatório) e doença aguda no momento do exame. Gestantes de risco e puérperas portadoras de doenças subjacentes foram igualmente excluídas.

As entrevistas e as coletas de material foram realizadas entre março e junho de 1997. As amostras de sangue (3 a 5 ml segundo as idades) foram colhidas em tubo a vácuo (Vacutainer) sem anticoagulante, conforme técnica padronizada¹³, deixadas em repouso por 5 minutos e posteriormente colocadas em geladeira portátil com gelo¹⁴. Uma vez no laboratório, o material foi submetido à centrifugação a baixa rotação (2.000-5.000 rpm) por 5 minutos; o soro foi pipetado e alíquotado em dois tubos Eppendorf, etiquetados e mantidos em freezer a -70°C. Os testes sorológicos foram realizados ao final da colheita de todo o material.

A detecção de anticorpos tipo IgG (teste qualitativo) foi realizada por meio de ensaio imunoenzimático em fase sólida tipo Elisa indireto ou *sandwich* (Sanofi Diagnostics Pasteur S.A., 92430 Marnes la Coquette - França) por um mesmo bioquímico treinado. Cada microplaca contém 96 poços, entre os quais 5 controles. O tempo total de incubação do soro com os diversos reagentes é de cerca de 3 horas. Controles e padrões de positividade foram utilizados conforme especificação e com espectrofotômetro fornecidos pelo fabricante. O método utilizado tem sensibilidade de 98,6% e especificidade de 92,9% em relação a provas de hemaglutinação e 92,1% e 84,8% em relação a outros testes imunoenzimáticos¹⁵.

Os dados foram digitados em um computador PC IBM-compatível, com auxílio do programa Epi-Info 6.0¹⁷. Verificada a consistência dos dados, estes foram analisados utilizando-se proporções e comparando-se as prevalências entre os grupos. Para análise das tabelas 2x2 utilizou-se o teste do qui quadrado. A validade das associações foi aferida utilizando-se intervalos de confiança de 95% e erro de tipo I inferior a 5%.

Resultados

Soroprevalência geral da rubéola por faixas etárias

De 1.006 participantes admitidos no estudo, foram analisadas 999 amostras de sangue: grupo 1 (2-5 anos), 231 amostras; grupo 2 (6-9 a), 204 amostras; grupo 3 (10-19 a), 432 amostras; e grupo 4 (20-39a), 132 amostras. Os percentuais de soropositividade para rubéola dos grupos foram os seguintes: grupo 1: 59% (136/231); grupo 2: 47% (95/204); grupo 3: 56% (243/432); e grupo 4: 80% (106/132). A soropositividade geral esteve fortemente associada com a maior idade ($p < 0,001$) e não houve diferenças de soroprevalência em relação ao sexo (grupos entre 2 a 19 anos). A soroprevalência geral nos grupos foi de 58% (580/999).

Soroprevalência de gestantes e puérperas

O grupo de 134 gestantes e 53 puérperas teve média etária de 23 anos, com amplitude de 10 a 39 anos; a soroprevalência geral foi de 76% (142/187). A Tabela 1 mostra as soroprevalências por faixas etárias.

Tabela 1 - Soroprevalência de rubéola por classes de idade em gestantes e puérperas

Classes de idade (em anos)	N	Soropos	(%)
10-14	6	6	(100)
15-19	49	30	(61)
20-25	68	52	(78)
26-39	64	53	(83)
Total	187	142	(76)

$\chi^2 = 9,51$ $p = 0,023$

Soropos = soropositividade para rubéola

Com relação ao número de filhos, houve maior positividade em mães com 2 ou mais filhos (43/50 ou 86%) comparadas àquelas com nenhum ou um filho (38/136 ou 28%) ($p=0,04$).

Questionadas sobre antecedente anterior de aborto espontâneo, 28% (52/187) afirmaram ter sofrido pelo menos um aborto espontâneo anterior à gravidez atual. Nesse grupo, 87% (45/52) eram soropositivas para rubéola, contra 72% (96/135) no grupo sem história de aborto espontâneo. A razão de prevalências foi de 1,21 (IC 95%=1,02-1,38, $p=0,03$). Apesar da idade interferir na prevalência dos abortos e na soropositividade das mulheres, não houve interação quando se analisou, por categorias etárias, a associação entre aborto e soroprevalência. Não foi encontrada diferença na soroprevalência das grávidas segundo o mês de gestação, nem de gestantes e puérperas quanto ao total de crianças habitando a mesma casa.

Soroprevalência em pré-escolares e escolares

O grupo de pré-escolares e escolares compreendeu 812 indivíduos de 2 a 19 anos, e a soroprevalência se distribuiu, por idade, conforme a Tabela 2. Não houve diferença quanto ao sexo. Segundo a idade, a maior soroprevalência abaixo dos 15 anos ocorreu aos 4 anos (74% ou 42 em 76 crianças). Entre os jovens de 10 a 19 anos (ambos os sexos), a soroprevalência de rubéola alcançou 55% (207/377), o que corresponde a 45% de suscetíveis. Houve forte soropositividade de 16 a 19 anos (77,4%), mas o número examinado foi pequeno (30 jovens).

Discussão

A pesquisa foi finalizada pouco antes da introdução no país da vacinação rotineira de puérperas com a vacina contra a rubéola. Posteriormente, foi realizada uma ampla campanha de vacinação com tríplice viral em crianças e adolescentes. A mesma vacina passou a fazer parte do calendário de vacinação das crianças cearenses acima de 12 meses.

Dados soroprevalência recentes sobre rubéola aguda no Brasil estão restritos à região sudeste, onde os surtos são referidos a cada 6 ou 7 anos¹⁶. A suscetibilidade para rubéola de grávidas e puérperas nesse inquérito confirma dados de pesquisa multicêntrica realizada na década de 60 com mulheres em idade fértil¹⁸. A maior soroprevalência encontrada em crianças abaixo de 15 anos de Fortaleza (4 anos) é próxima à idade de 6 anos referida em São Paulo em 1992¹². Países como México¹⁹, Polônia e Escócia apresentaram maior incidência em torno dos 8 anos²⁰; na era pré-vacinal, a idade de pico de rubéola na Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos situava-se entre 9 e 12 anos²¹. Na pesquisa, o contato precoce com rubéola pode estar associado com o confinamento das crianças nas creches estudadas, e sua queda na idade escolar reflete que outros contingentes (provenientes do domicílio) não estão expostos tão intensamente ao vírus, fazendo com que a prevalência geral caia, para elevar-se durante a permanência na escola.

A maior soropositividade de mulheres com história de aborto espontâneo (independente de idade) nos sugere que a rubéola possa ser causa importante de morte intrauterina também em nosso meio. Segundo a OMS, durante as epidemias de rubéola, metade dos casos de aborto espontâneo seriam devidos à embriopatia²⁰. O estudo transversal não nos permite afirmar essa causalidade, uma vez que não conhecemos a temporalidade dos eventos. Estudos prospectivos tornam-se portanto necessários. A taxa de aborto espontâneo encontrada está elevada em relação a dado obtido através de entrevista domiciliar com mulheres em idade fértil (1,1% em Fortaleza, dados não publicados). Ainda que se procurou recrutar gestantes e puérperas sadias, pode ter ocorrido viés na obtenção da informação sobre a natureza do aborto (provocado, ou por outras patologias).

A elevada soroprevalência no grupo de crianças de 2 a 5 anos nos sugere que a creche é um ambiente de alta circulação de rubéola; se for assim, mulheres grávidas

Tabela 2 - Soroprevalências de pré-escolares e escolares segundo os grupos etários

	Idade em anos				Total
	2-5	6-9	10-14	15-19	
N	231	204	298	79	812
soropos	132	95	158	49	434
(%)	(59)	(47)	(53)	(62)	(53)

$X^2= 8,91$ ($p=0,03$)

Soropos = soropositividade

suscetíveis com filhos em creches públicas poderão estar correndo maior risco de infectar-se. Nesse caso, haveria necessidade de imunizar sistematicamente contra rubéola as crianças suscetíveis admitidas.

A elevada suscetibilidade de jovens entre 10 e 19 anos, de 45%, aponta para o risco de epidemia de rubéola aguda e de casos de SRC, visto que a gravidez em adolescentes é freqüente em nosso meio; o contingente dos jovens pode ser protegido mais rapidamente pela vacinação dos seguintes grupos: a) jovens do sexo masculino; b) adolescentes sem vida sexual ativa; c) vacinação caso a caso das demais mulheres, com utilização de anticoncepcionais por um mínimo de três meses; e d) prioridade para a vacinação, nas maternidades, das puérperas entre 10 e 19 anos. A vacinação sistemática de lactentes tem efeito sobre a rubéola nos adolescentes no prazo de vários anos²².

A soroprevalência de 100% entre gestantes e grávidas sadias de 10 a 14 anos é provavelmente devida ao baixo número de participantes no estudo, uma vez que não ocorre na mesma faixa etária dos escolares (53% de soroprevalentes). Gestantes e puérperas (ou mulheres em idade fértil em geral) têm soroprevalência associada ao maior número de filhos. Na ocorrência de vacinação parcial das crianças, pode ocorrer diminuição da circulação viral com acúmulo de suscetíveis, criando condições para surtos, expondo mais intensamente as gestantes. Assim, a vacinação de lactentes necessita de uma cobertura elevada (acima de 80%) para interromper a circulação viral e proteger as mulheres suscetíveis, levando à erradicação da SRC²².

Segundo Plotkin², a vacinação de todos os lactentes erradicaria a SRC em 20 a 30 anos; a vacinação de escolares do sexo feminino provavelmente erradicaria em 10 a 20 anos; e a vacinação de mulheres adultas erradicaria imediatamente a SRC se houvesse cobertura permanente de 100%. O sucesso da luta contra a rubéola congênita exige estratégias combinadas de vacinação de diversos grupos populacionais: vacinação sistemática de lactentes, associada com vacinação seletivas imediata de mulheres em idade fértil, escolares do sexo feminino, puérperas, etc.²².

Referências bibliográficas

1. Wolinsky JS. Rubella. In: Fields BN et al. *Virology*. 2ª ed. New York: Raven Press; 1990. p.815-38.
2. Plotkin AS. Rubella Vaccine. In: Plotkin AS, Mortimer EA Jr, eds. *Vaccines*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.235-62.
3. Milller E. Measles mumps and rubella: present and future of immunisation policy. *Public Health* 1988; 102:317-21.
4. Bakshi S, Cooper LZ. Rubella and mumps vaccines. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:651-68.
5. Enders G, Nickerl U. Rubella vaccination persistence of antibodies for 14-17 years and immune status of women without and with vaccination history. *Immun Infect* 1988; 16:58-64.
6. Van Druten JA, Boo TH, Plantinga AD. Measles, mumps and rubella: control by vaccination. *Dev Biol Stand* 1986; 65:53-63.
7. Pereira F, Uez O. Rubella antibodies in female applicants for premarital health certificates in Mar del Plata, Argentina. *Bull Pan Am Health Org* 1986; 20:179-85.
8. Knox EG. Evaluation of rubella vaccine policy for the UK. *Int J Epidemiol* 1987; 16:569-78.
9. Chang CW. To screen or to vaccinate? A decision analysis for rubella prevention on campus. *J Am Coll Health* 1986; 35:116-21.
10. De La Mata I, De Vals P. Policies for immunisation against rubella in European countries. *Eur J Epidemiol* 1988; 4:175-80.
11. Massad E, Azevedo-Neto RS, Burattini MN, Zanetta DM, Coutinho FA, Yang HM, et al. Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol* 1995; 24:842-50.
12. Massad E, Burattini MN, Azevedo Neto RS, Yang HM, Coutinho FA, Zanetta DM. A model-based design of a vaccination strategy against rubella in a non-immunized community of São Paulo-State, Brazil. *Epidemiol Infect* 1994; 112:579-94.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standard-procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. 3ª ed. Villanova, PA: H3-A3; 1991.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved guidelines - Procedures for the handling and processing of blood specimens. Villanova, PA: H18-A; 1990.
15. Engvall E, Jonsson K, Perlmann P. Enzyme linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labeled antigen and antibody-coated tubes. *Biochim Biophys Acta* 1971; 251:427-34.
16. Schatzmayr HG. Aspects of rubella infection in Brazil. *Rev Infect Dis* 1985; 7(Suppl 1):S53-S55.
17. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brenkel KA, Smith DC, Burton AH et al. *Epi Info*, version 6: a word-processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 1995.
18. Dowdle WR, Ferrera W, De Salles Gomes LF, King D, Kourany M, Madalengoitia J et al. WHO collaborative study on the sero-epidemiology of rubella in Caribbean and Middle and South American populations in 1968. *Bull World Health Org* 1970; 42:419-22.
19. Jose MV, Olvera J, Serrano O. Epidemiologia de la rubeola en México. *Salud Publica Mex* 1992; 34:318-27.

20. Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega J-L & Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Org* 1997; 75:55-68.
21. Anderson RM, May RM. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *Journal of Hygiene (Cambridge)*, 1983; 90:259-325.
22. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. *Bull World Health Org* 1997; 75:69-80.

Endereço para correspondência:

Dr. Luís C. Rey

Av. Santos Dumont 2626, sala 909

CEP 60150-161 - Fortaleza - CE

Fax: (085)-257.6456 - Fone: (085)224.5045

E-mail: reyfonte@fortalnet.com.br