



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
Esplanada dos Ministérios, Edifício Sede, 1º andar, Sala 155
CEP: 70.058-900 Brasília-DF
Tel.: (0xx) 613315 3646

Informe Técnico

Doença Diarréica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus

Humano

- VORH -

Versão preliminar

Brasília, 18 de novembro de 2005

Vigilância Epidemiológica das Doenças Diarréicas Agudas, causadas por Rotavírus ¹

Aspectos gerais

A doença diarréica aguda ainda é um dos grandes problemas de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento¹. Estima-se que, anualmente, 1,3 bilhões de episódios de diarréia possam acometer crianças menores de cinco anos de idade, sendo responsáveis por quatro milhões de mortes.

É uma síndrome, caracterizada pelo aumento do número de evacuações, com fezes aquosas ou de pouca consistência, com frequência acompanhada de vômito, febre e dor abdominal; em alguns casos há presença de muco e sangue. Tem duração entre dois até 14 dias, sendo assim, autolimitada. Varia das formas leves até as graves.

As complicações ocorrem devido à desidratação e ao desequilíbrio hidroeletrólítico, sendo este relacionado, com frequência, à assistência e tratamento instituídos de forma inadequada, podendo, inclusive, causar o óbito, principalmente quando associados à desnutrição. Os episódios diarréicos repetidos podem ocasionar desnutrição crônica, com retardo do desenvolvimento estato-ponderal e, até mesmo, da evolução intelectual. No Brasil, apesar dos importantes avanços alcançados na prevenção e controle das doenças infecciosas, as doenças diarréicas agudas, ainda continuam como um dos principais problemas de saúde pública e um grande desafio às autoridades sanitárias.

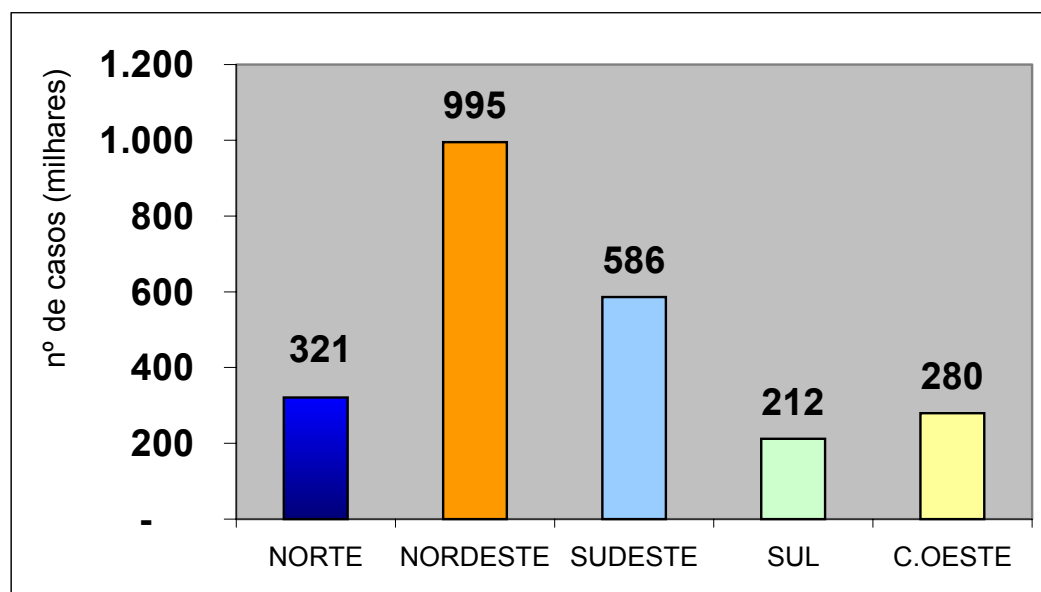
Considerando a magnitude das diarréias agudas no Brasil, desde 1994, foi instituída a Monitorização das Doenças Diarréicas Agudas – MDDA, sistema de vigilância sentinela, ágil e de avaliação contínua, configurando um

importante instrumento para o acompanhamento destes agravos na esfera municipal, fortalecendo a capacidade resolutiva do nível primário de saúde, subsidiando o planejamento e avaliação das ações de prevenção e controle. Atualmente, está implantada em 4.379 (78,8%) dos municípios do País.

Os principais objetivos da MDDA são: conhecer a magnitude das diarreias agudas; subsidiar análise dos indicadores de morbidade e mortalidade por estes agravos; identificar os agentes etiológicos envolvidos; detectar os surtos de forma precoce.

Em 2004, foram notificados pelo sistema de vigilância da MDDA, ao Ministério da Saúde, 2.395.485 casos de diarreia, sendo distribuídos os casos por região de procedência: 321.141 no norte; 995.055 no nordeste; 212.328 no sul; 586.191 no sudeste e 279.770 na região centro-oeste. (Gráfico 1). Nesse mesmo ano, foram investigados 76,3% dos surtos notificados pela MDDA.

Gráfico 1
Casos de doença diarréica aguda, por região, segundo a MDDA, em 2004 – Brasil



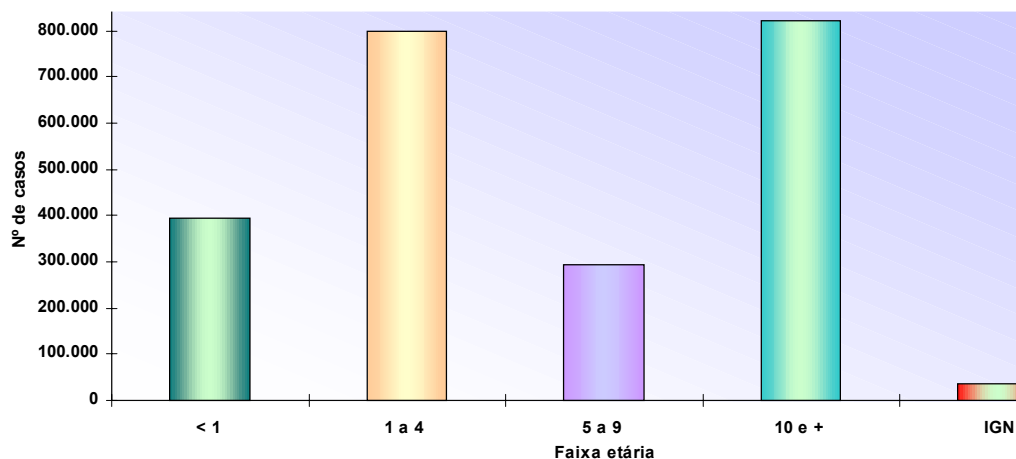
Fonte – COVEH/CGDT/DEVEP/SVS/MS.

Observam-se diferenças na ocorrência destas doenças entre as diferentes regiões do país, estando entre as primeiras causas de morbidade nos municípios das Regiões Nordeste. E apesar do declínio verificado nos coeficientes de mortalidade infantil no Brasil nas últimas décadas, as doenças diarréicas ainda representam um dos seus principais componentes.

Com relação à distribuição por idade, 409.436 ocorreram em menores de um ano; 816.830 no grupo etário de 1 a 4 anos; 300.196 no de 5 a 9 anos; 831.929 no grupo acima de 10 anos e 37.094 casos foram notificados com idade ignorada (Gráfico 2).

Gráfico 2

Casos de diarreia aguda notificados, segundo a MDDA, por faixa etária, em 2004 - Brasil

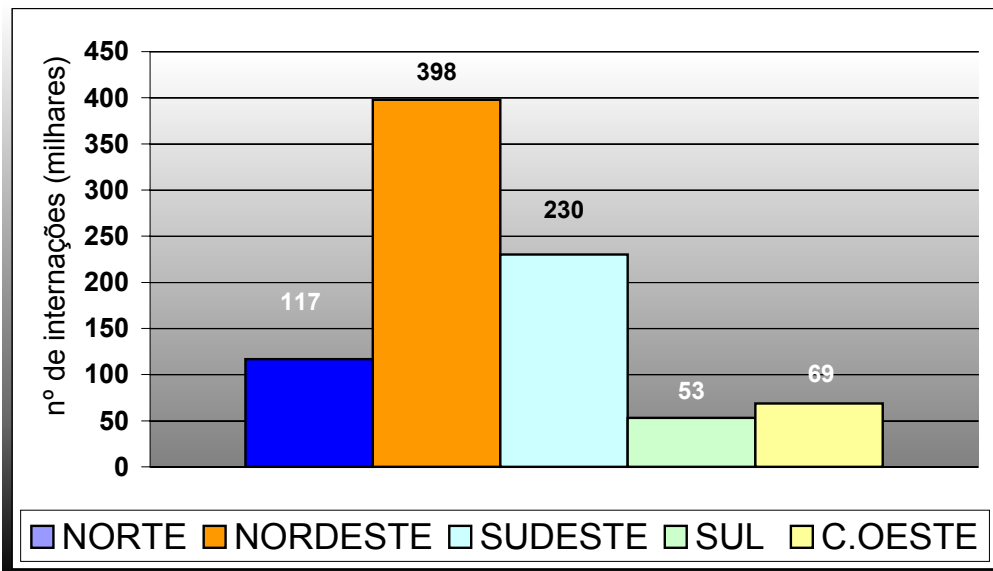


Fonte: COVEH/CGDT/DEVEP/SVS/MS.

A magnitude das doenças diarréicas agudas em crianças menores de 5 anos também pode ser demonstrada pela quantidade de recursos destinados ao pagamento de internações hospitalares por esses agravos, que no período de 1995 a 2004 somaram R\$ 173.245.567,85, sendo que os maiores valores estão concentrados nas regiões nordeste e sudeste do País (Gráfico 3 e 4).

Gráfico 3

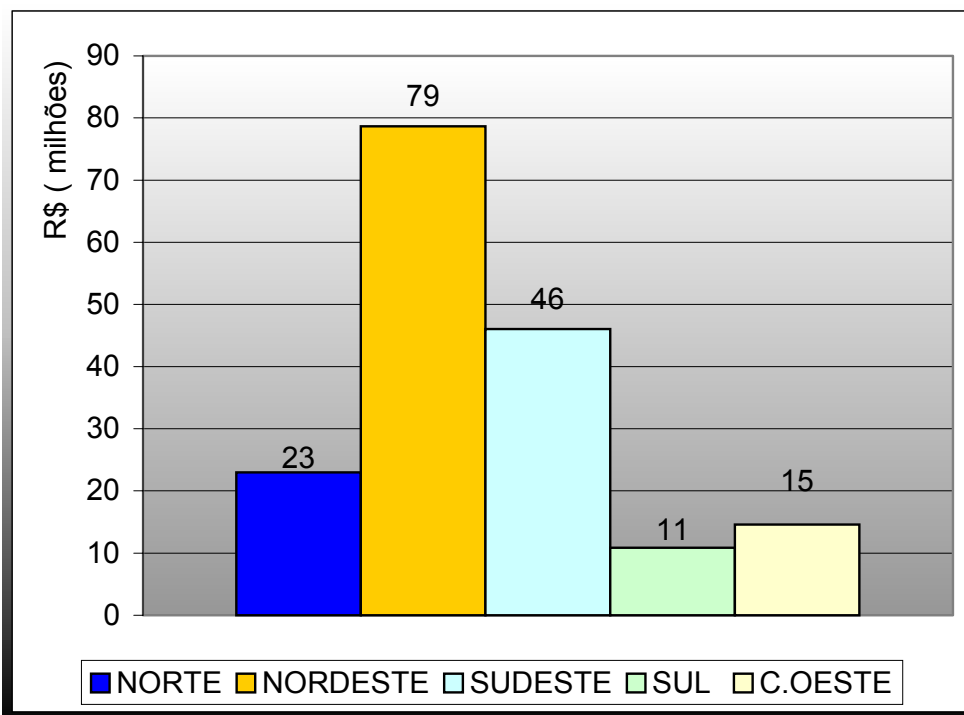
Número de internações por doença diarréica aguda em menores de cinco anos – Brasil, 1995 – 2004



Fonte: COVEH/CGDT/DEVEP/SVS/MS.

Gráfico 4

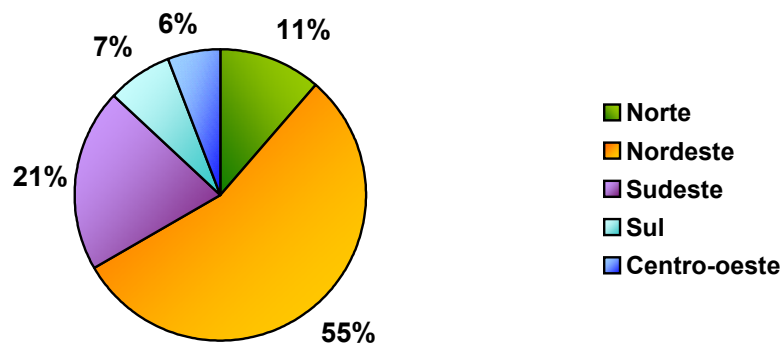
Custo total das internações por doença diarréica aguda em menores de cinco anos – Brasil, 1995 – 2004



Fonte: COVEH/CGDT/DEVEP/SVS/MS.

Da mesma forma, as regiões nordeste e sudeste, também apresentaram o maior número de óbitos em crianças menores de cinco anos relacionadas às doenças diarréicas agudas (gráfico 5). Destaca-se que do total de 33.786 mortes por doença diarréica aguda em menor de 5 anos no País, de 1996 a 2003, mais da metade, ou seja, 1.866 (55%), ocorreram no nordeste (gráfico 5).

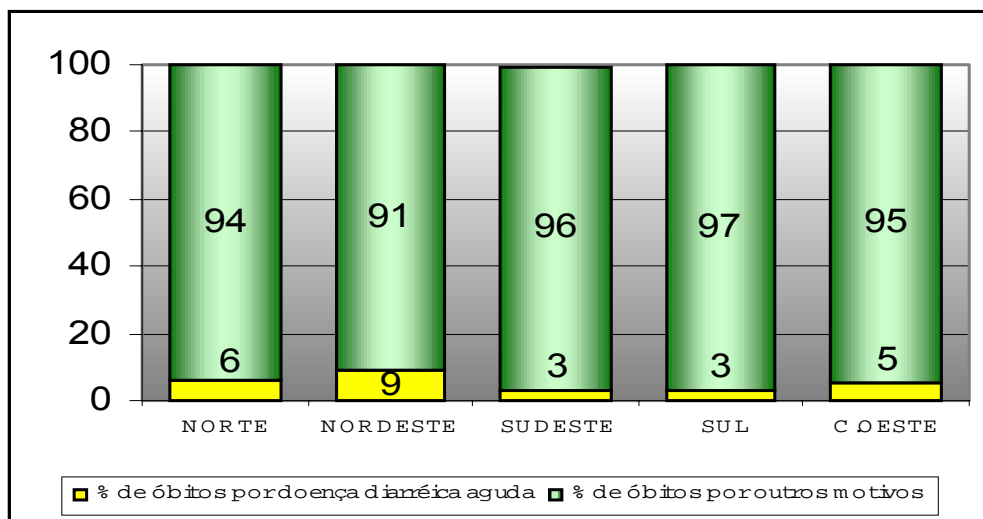
Gráfico 5
Percentual de Óbitos por Doença Diarréica Aguda em menores de cinco anos, segundo região, Brasil, 1996 a 2003



No período de 1996 a 2003 foram notificados no Brasil, 613.533 óbitos em menores de 5 anos, dos quais 33.533 (5,5 %) foram por doenças diarréicas agudas. Dentre as mortes em menores de 5 anos, por região, a maior proporção devido à doença diarréica aguda foi constatada na região nordeste, isto é, 9% (gráfico 6).

Gráfico 6

Percentual de óbitos por doença diarréica aguda e percentual de óbitos por outras causas em crianças menores de 05 anos segundo regiões, Brasil – 1996 - 2003



Aspectos clínicos – etiologia das doenças diarréicas agudas

As doenças diarréicas agudas são de etiologia diversificada podendo ser causadas por bactéria, vírus ou enteroparasitas. Quando as **bactérias** são as causadoras se utilizam de dois mecanismos principais, o secretório, desencadeado por toxinas, e o invasivo, através da colonização e de sua multiplicação na parede intestinal, provocando lesão epitelial, podendo neste caso ocorrer bacteremia ou septicemia. Os **parasitas** são considerados comuns do intestino de grande parte da população, principalmente na que vive em condições precárias de saneamento. A infecção pode ocorrer por agentes isolados ou associados, a diarréia pode não ser a principal manifestação clínica ou apresentar-se de forma intermitente. A diarréia aguda por **vírus** é auto-limitada, sendo mais comuns em crianças desmamadas.

Aspectos gerais do Rotavírus

As doenças diarréicas agudas causadas por rotavírus são as principais causas de morbidade e mortalidade por diarréia em crianças em todo o mundo nos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Estimativas apontam que 111.000.000 episódios de diarréia são registrados por ano em menores de cinco anos são atribuídos ao rotavírus. Para atendimento destes casos são

produzidas cerca de 25.000.000 de consultas ambulatoriais, 2.000.000 de hospitalizações e entre 352.000 e 592.000 óbitos. Mais de 80% dos óbitos por rotavírus são registrados nos países mais pobres do mundo (Figura 1).

O principal sítio de replicação viral é o intestino delgado, em particular o jejuno, situando-se especificamente nas células epiteliais maduras que revestem as microvilosidades intestinais. A extensa lesão do epitélio desencadeia fenômeno de má-absorção, devido, principalmente, à depressão transitória no nível das dissacaridasas, particularmente a lactase, do que resultaria o caráter essencialmente osmótico da diarreia².

O risco de morrer que enfrentam as crianças nos países em desenvolvimento, provavelmente, é mais alto, como consequência do estado de nutrição deteriorado, das infecções co-existentes, a dificuldade de acesso aos serviços de atenção à saúde. Nesses países a estimativa é de que uma criança com até cinco anos terá tido pelo menos um episódio de diarreia por rotavírus; uma em cada cinco, necessitará de tratamento ambulatorial para a diarreia por rotavírus e uma de cada 65, será hospitalizado, e uma de cada 293 morrerá³.

A ocorrência universal dos rotavírus é amplamente reconhecida, sabendo-se que praticamente todas as crianças, aos cinco anos, já se infectaram. Em geral, a incidência das infecções sintomáticas assume maior expressão na faixa etária de 6 a 24 meses. Em contrapartida, prevalecem as formas inaparentes entre recém nascidos e lactentes até os 3-4 meses, provavelmente como decorrência da proteção conferida pelos anticorpos de origem materna^{2, 4}.

Figura 1

Distribuição global de óbitos causados por rotavirus

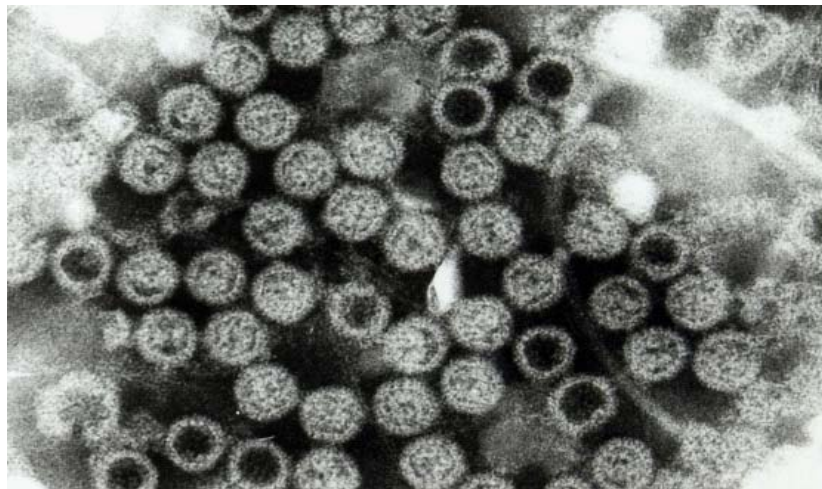


Aspectos etiológicos relacionados ao rotavírus

Trata-se de um gênero de vírus da família dos Reoviridae (Foto1). Apresenta uma variedade de cepas que diferem geneticamente e são classificadas em grupos, subgrupos e sorotipos.

Foto 1

Rotavírus - Microscopia eletrônica



Fonte: www.icb.usp.br/mlracz/virus/rota/rotavirus.htm

Foram identificados até o momento sete grupos: A, B, C, D, E, F e G; os que causam doença no homem são os dos grupos A, B, e C. O grupo A está mais comumente associado a doença os seres humanos.

O capsídeo externo, constituído pelas proteínas VP4 e VP7, que induzem a formação de anticorpos neutralizantes e são responsáveis pela classificação binária dos rotavírus A em sorotipos P (sorotipo P) e G (sorotipo G), respectivamente.

Nos países desenvolvidos, poucas cepas podem causar a doença; mas parece que nos países em desenvolvimento as cepas são mais diversas³.

Possuem antígeno comum de grupo, localizado no capsídeo intermediário, detectável pela maioria dos testes sorológicos. Esta proteína também determina o subgrupo (I, II, I e II, não I – não II) a que pertence a cepa. Os sorotipos são determinados por duas proteínas (VP4 e VP7) situadas no capsídeo externo. Dos 14 sorotipos G (VP7) conhecidos, 10 têm sido descritos como patógenos humanos: os tipos G1 a G4, os mais freqüentemente encontrados em todo o mundo e para os quais vacinas estão sendo desenvolvidas; os tipos G8 e G12, esporadicamente encontrados e o tipo G9, predominante na Índia. Rotavírus que eram encontrados exclusivamente como patógenos animais, sorotipos G5, G6 e G10, foram isolados em humanos. O sorotipo G5 foi encontrado em amostras brasileiras^{5, 6, 12}.

Aspectos relacionados a diarreia aguda causada por rotavírus

O rotavírus é considerado o mais importante agente etiológico de diarreia grave na infância, no mundo. Estima-se que, a cada ano, ocorram 125 milhões de quadros diarreicos associados a esses vírus, do que resultam, 418.000 a 520.000 óbitos, 85% dos quais nas regiões menos desenvolvidas do planeta^{7, 8, 9}. Estes dados refletem 20% da mortalidade global por doença diarreica e 5% do total de óbitos entre crianças com idades inferiores a cinco anos^{7, 10}.

A diarreia causada por rotavírus geralmente ocorre, na faixa etária entre seis meses a dois anos, é auto limitada.

A sintomatologia da doença é: diarreia, vômito e febre alta. A diarreia geralmente é profusa, que pode evoluir para a desidratação grave do tipo isotônica. Caso a reidratação não seja instituída de forma precoce e adequada poderá ocorrer o óbito.

Período de Incubação

Varia entre 24 a 48 horas.

Tratamento

O tratamento é o mesmo instituído para as doenças diarreicas agudas. É importante a reidratação oral e/ou parenteral (quando a reposição de fluidos e

eletrólitos não for suficiente), para evitar as complicações (desidratação grave e distúrbios hidreletrolíticos).

O uso de antimicrobianos não é recomendado e também o uso de antidiarréicos. Deve-se manter a dieta habitual.

Geralmente evolui para a cura espontânea.

Implantação da vigilância epidemiológica para doença diarréica por Rotavírus

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde está implantando em sete municípios do País contemplando as cinco regiões: Marituba – PA, Ceará-Mirim – RN, Salvador – BA, Dourados – MS, Cachoeiro do Itapemirim – ES, Lages – SC e Paranaguá – PR, um projeto piloto¹ com os seguintes objetivos.

- Definir o impacto da doença causada por esses patógenos no País;
- monitorizar a diversidade antigênica das cepas virais;
- estimar a prevalência de internações associadas a gastroenterite aguda por rotavírus em populações definidas, envolvendo crianças com idades inferiores a 5 anos;
- caracterizar a distribuição etária e temporal das internações causadas pelos rotavírus nas populações sob vigilância;
- estimar a proporção relacionada aos rotavírus, no conjunto das internações por gastroenterite;
- identificar os genótipos de rotavírus prevalentes nas comunidades sob estudo;
- estabelecer a tendência assumida pelas internações, distribuição etária, sazonalidade e variabilidade das cepas de rotavírus ao longo do tempo;
- inferir o impacto nacional resultante da doença causada pelos rotavírus entre crianças menores de 5 anos, a partir dos dados oriundos das populações sob estudo;

¹ Este projeto foi baseado no “**Generic protocol to estimate the disease burden of rotavirus gastroenteritis in developing countries**”¹¹

-monitorizar o impacto determinado pela(s) vacina(s) contra rotavírus;

Paralelamente ao desenvolvimento deste Projeto em 2006 será implantada a vigilância epidemiológica para Doença Diarréica por Rotavírus em todos os Estados e Distrito Federal. Em dezembro de 2005 será realizada uma reunião com todas as Secretarias Estaduais de Saúde para estabelecer a implantação da vigilância epidemiológica. Esta terá como eixo a detecção de surtos de doença diarréica aguda por rotavírus, contando como instrumento a MDDA. Quando da ocorrência de surtos, a partir da definição de caso, estabelecida no Projeto referido acima, serão coletadas amostras de fezes, em crianças menores de 5 anos, encaminhadas para o LACEN de cada Estado correspondente, para realização do método imuno-enzimático ELISA. Uma proporção das amostras positivas será enviada para os laboratórios de referência nacional para caracterização genotípica.

Nos últimos anos já foram realizados treinamentos para capacitação de pessoal de laboratório para Rotavírus, sendo necessário identificar algumas unidades onde ainda não tenha pessoal treinado. Ainda este ano está sendo providenciado repasse de recursos para Biomanguinhos (FIOCRUZ-RJ) adquirir os kits diagnóstico, bem como produzir kit já desenvolvido por esta Fundação. As informações sobre internações hospitalares e mortalidade por doença diarréica em menores de 5 anos serão avaliadas, para construção de indicadores.

A vacina oral de rotavírus humano

Introdução

O Brasil está dando mais um passo no avanço das ações de saúde pública para a população de todo o País com a introdução da Vacina de Rotavírus Humano (VORH) no Calendário Básico de Imunizações para crianças. Esta nova vacina, a ser implantada no Brasil a partir de março de 2006, é dirigida à população de menores de seis meses de idade para proteger antecipadamente as crianças da faixa etária de 6 a 24 meses, nas quais se observa a maior carga de complicações decorrentes da infecção pelo rotavírus.

A nova vacina foi licenciada no mercado internacional em julho de 2004 e no Brasil foi licenciada pela ANVISA em julho de 2005.


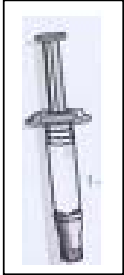
Informações técnicas sobre a vacina

1. Denominação

A nova vacina é denominada de **Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH)**. No mercado internacional, esta vacina foi licenciada com o nome comercial de Rotarix[®]. É uma vacina elaborada com vírus isolados de humanos e atenuados para manter a capacidade imunogênica, porém não patogênica. A vacina é monovalente, ou seja, a cepa utilizada possui apenas um sorotipo em sua composição que é o G1[P8] da cepa RIX4414.

2. Composição

Cada dose de Vacina de Rotavírus Humano reconstituída (1,0 ml) contém:

<p>Constituinte 1 – frasco com o pó liofilizado</p>  <p>Frasco</p>	Cepa RIX4414 derivada da Dose Infecciosa mediana de Cultura Celular (CCID50) de $10^{6,0}$ da cepa da vacina 89-12 RHA
	Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) 3,7 mg
	Sacarose 9 mg
	Dextrana 18 mg
	Sorbitol 13,5 mg
	Aminoácidos 9 mg
<p>Constituinte 2 – seringa com diluente</p>  <p>Seringa</p>	Carbonato de cálcio 80 mg
	Goma de xantana 3,5 mg
	Água para injeção q.s. ad. 1,3ml

3. Apresentação farmacêutica

A vacina é apresentada na forma de monodose. O conteúdo do frasco (pó liofilizado) deve ser diluído com o conteúdo da seringa (diluyente) para administração **EXCLUSIVAMENTE ORAL**.

Frasco



+

Dispositivo de transferência



+

Seringa

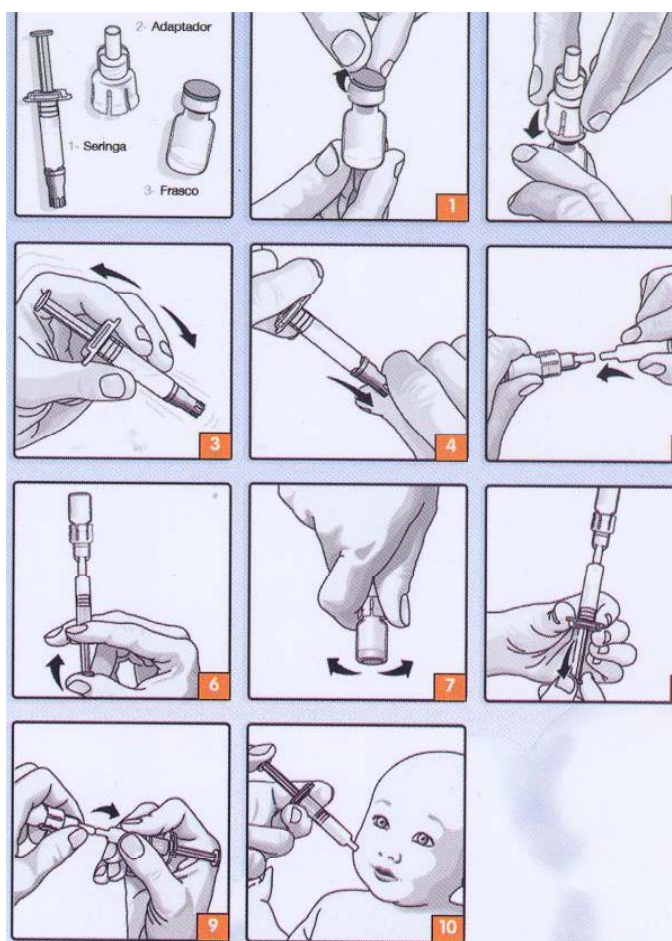


A vacina deve ser administrada exclusivamente por via oral

4. Reconstituição

Instruções para reconstituição:

1. Remova a cobertura do frasco contendo a vacina liofilizada.
2. Encaixe o adaptador de transferência no frasco, empurrando-o para baixo até que o dispositivo de transferência esteja apropriadamente e firmemente posicionado.
3. Agite vigorosamente a seringa contendo o diluente. A suspensão após a agitação terá a aparência de um líquido turvo com um depósito branco se formando lentamente.
4. Remova a tampa da seringa.
5. Encaixe a seringa no adaptador de transferência, empurrando-a.
6. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco contendo a vacina



8. Retire toda a mistura do adaptador de transferência.
9. Remova a seringa do adaptador de transferência.
10. Administre todo o conteúdo da vacina reconstituída **POR VIA ORAL** (dentro da cavidade oral). A criança deve estar sentada em uma posição reclinada. Se a vacina não for administrada imediatamente, a seringa contendo a vacina reconstituída deve ser agitada novamente antes da **ADMINISTRAÇÃO ORAL. NÃO INJETE.**

5. Conservação

Antes de reconstituída:

O frasco com a forma liofilizada bem como o diluente da vacina devem ser mantidos a uma temperatura entre **+ 2°C e + 8°C**, cumprindo-se as normas técnicas de rede de frio do PNI, não podendo sofrer congelamento. Como a apresentação vem em monodose, estando o líófilo e o diluente juntos com um mesmo registro de lote, esses dois constituintes da vacina devem ser conservados entre **+ 2°C e + 8°C**, embora o impedimento de congelamento seja apenas para o diluente que contém carbonato de cálcio que precipita com o congelamento.

Após reconstituição:

Após a reconstituição (líófilo + diluente), a vacina deve ser administrada imediatamente. Caso a mesma não seja administrada imediatamente, deve ser mantida entre + 2°C e + 8°C e **desprezada após 24 horas** se não utilizada.

Ressalta-se que tanto antes como depois da reconstituição, **a vacina não deve ser congelada**.

6. Imunogenicidade e eficácia da vacina

A avaliação da resposta vacinal da **VORH** foi feita por meio de ensaios clínicos realizados em diversos centros clínicos na Europa, América do Norte, América Latina, Ásia e África. Um número de 72.116 participantes já foi recrutado, envolvendo 20 países num total de 15 estudos (fases I, II e III). O Brasil participou de alguns destes estudos.

A resposta dos vacinados ou a “pega” da vacina foi avaliada, observando-se a eliminação de vírus vacinal nas fezes após a vacinação e ou pela dosagem de anticorpos da classe IgA contra o rotavírus.

A eficácia foi avaliada comparando-se a ocorrência de casos de gastroenterite por rotavírus no grupo vacinado e não vacinado no período de estudo, desde a administração da primeira dose até períodos variados de tempo. A avaliação até um ano após a vacinação mostrou boa eficácia e estudos para avaliação da eficácia até dois anos estão sendo concluídos.

Eficácia

A eficácia foi avaliada em três estudos, um na Finlândia (n=270), outro no México, Venezuela e Brasil (n=570 para dose 10^{5.8}) e um terceiro que envolveu dez países da América Latina e a Finlândia.

Considerando duas doses da vacina, sua eficácia para episódios de **gastroenterite grave** causada por rotavírus variou entre **68,5%** (IC 95%: 32,2 - 83,9) e **90,0%** (IC 95%: 10,8 - 99,8). Para **gastroenterite de qualquer gravidade**, a eficácia variou entre **55,7%** (IC 95%: 25,3 - 74,5) e **73,0%** (IC 95%: 27,1 - 90,9). Para **hospitalizações devido à doença causada por rotavírus**, a eficácia protetora variou entre **65,4%** (IC 95%: 1,8 - 90,2) e **93,0%** (IC 95%: 53,7 - 99,8). A eficácia na redução de hospitalizações de uma forma geral foi de 42%.

Os dados da América Latina (Brasil, México e Venezuela) com uma dose 10^{5.5} ffu mostraram uma eficácia protetora contra **gastroenterite em geral por rotavírus**, **gastroenterite grave por rotavírus** e **hospitalizações devido à gastroenterite por rotavírus** de 62,9%, 78,3% e 86,0%, respectivamente.

Já a partir da primeira dose, a vacina mostrou eficácia na prevenção de doença por rotavírus. Para gastroenterite grave por rotavírus, a eficácia foi de 73% (IC 95%: 25,3 - 90,9) e para gastroenterite em geral foi de 63,5% (IC 95%: 29,5 - 81,0).

A vacina é especialmente eficaz na prevenção de doença por rotavírus da cepa G1, mas os estudos mostraram que houve proteção cruzada para gastroenterite

e gastroenterite grave causada por outras cepas não-G1 (G2, G3, G4 e G9). Esta eficácia variou entre 65% e 100%.

Imunogenicidade

Os estudos de imunogenicidade envolveram 4.537 participantes em 9 estudos (América, Ásia, África). As taxas de soroconversão após a 2ª dose da VORH variaram entre 72,2% e 95,7%. A excreção viral após a primeira dose variou entre 37,5% e 60%.

As taxas de soroconversão (60,6% a 65,3%) e de excreção viral (62,6% a 69,1%) nos estudos da América Latina foram mais baixas que aquelas observadas na Finlândia ou Cingapura. Este fato não se refletiu na eficácia da vacina.

Em resumo, a VORH em duas doses foi eficaz em prevenir a gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento, tanto para prevenção de gastroenterites provocadas por rotavírus da cepa G1 quanto por outros sorotipos (G2, G3, G4 e G9).

7. Indicações

A vacina está indicada para prevenção de doença por rotavírus em crianças menores de 1 ano de idade, tanto do sorotipo G1 quanto por outros sorotipos (G2, G3, G4 e G9) como mostraram os estudos clínicos pré-licenciamento.

8. Posologia

Dose	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	Total < 1 ano
1ª dose	Primeira dose	Primeira dose			
2ª dose			Segunda dose	Segunda dose	

Premissas:

1. A primeira dose deve ser administrada entre 6 e 14 semanas de vida.
2. A segunda dose deve ser administrada entre 14 e 24 semanas de vida.
3. O intervalo entre as doses não deve ser menor que 4 semanas.

Idade para administração da 1ª dose:

- A primeira dose deve ser administrada a partir dos dois meses de idade até os três meses de idade.
- É possível administrar a 1ª dose a partir de 15 dias (duas semanas) antes de completar dois meses, ou seja, a partir de um mês e meio de idade. O registro permanece em dois meses.
- Também é possível aplicar a 1ª dose até 15 dias (duas semanas) após os três meses de idade, ou seja, até três meses e meio de idade. O registro permanece em três meses.

Idade para administração da 2ª dose:

- A segunda dose deve ser administrada a partir dos quatro meses de idade e até os cinco meses de idade.
- É possível administrar a 2ª dose a partir de 15 dias (duas semanas) antes de completar os quatro meses, ou seja, a partir de três meses e meio de idade. O registro permanece em quatro meses.
- A **idade limite** para administração da 2ª dose é **cinco meses e meio** (período correspondente a 24 semanas que é a idade máxima para a tomada da vacina), não devendo qualquer dose ser aplicada além desta idade.

A vacina não deve, de forma alguma, ser oferecida fora desses prazos. Toda dose administrada será considerada válida para fins de registro. Nenhuma dose que seja aplicada fora dos prazos recomendados deve ser repetida.

9. Precauções

Antes da administração de qualquer produto farmacêutico, como as vacinas, é importante ter uma avaliação da história clínica da criança a ser vacinada para

que situações clínicas prévias ou concomitantes não sejam indevidamente atribuídas à mesma.

Doença febril: a vacina não deve ser administrada em indivíduos com quadro agudo febril moderado a grave. Contudo, um quadro febril leve não deve ser uma contra-indicação para seu uso.

Imunodeficiência: não há dados de segurança da vacina em indivíduos com algum tipo de imunodeficiência primária ou secundária. A vacina está contra-indicada em crianças com imunodeficiência primária ou secundária.

Não está contra-indicada a vacinação de crianças conviventes com portadores de imunodeficiência.

Crianças filhas de mãe soropositiva para HIV podem ser vacinadas desde que não haja sinais clínicos ou laboratoriais de imunodepressão.

A vacina não está contra-indicada para crianças desnutridas graves.

Uso de medicamentos imunossupressores: a vacina não deve ser administrada em indivíduos que fazem uso de medicamentos imunossupressores como corticosteróides (prednisona > 2mg/kg por duas semanas ou mais, ou equivalente da dose para outros corticosteróides) e quimioterápicos.

Vômitos e diarreia: A criança com quadro de gastroenterite que leva à hospitalização (diarreia e/ou vômitos com indicação para realizar o tratamento plano C da OMS) deve ter a vacinação adiada.

Adultos/idosos/gestantes: A vacina não está indicada para estes grupos etários e não existem dados referentes à utilização em gestantes.

Higiene pós-vacinação: é importante manter uma boa higiene pessoal e no manuseio das fezes de crianças vacinadas, tendo em vista a eliminação de

vírus vacinal nas fezes. A lavagem das mãos é a melhor forma de manter esta higiene, especialmente após manuseio de fraldas.

10. Contra-indicações

A vacina não deve ser administrada a crianças que sabidamente tenham alguma forma de **alergia grave** (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque anafilático) a algum dos componentes da vacina, ou a doses prévias desta vacina.

A vacina não deve ser administrada a **crianças com alguma forma de imunodeficiência**. A vacina não deve ser administrada a crianças com história de alguma **doença gastrointestinal crônica** ou **má-formação congênita do trato digestivo** ou **história prévia de invaginação intestinal**.

11. Interações medicamentosas/Co-administração com outras vacinas

Os estudos realizados para licenciamento da vacina avaliaram a administração da Vacina de Rotavírus Humano Atenuado concomitante com as seguintes vacinas: vacina contra difteria, tétano e coqueluche de células inteiras (**DTP celular**), vacina contra difteria, tétano e coqueluche acelular (**DTP acelular**), vacina contra doença invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (**Hib**), vacina contra hepatite B (**Hep B**), vacina contra pneumococos (**Pn**), vacina inativada contra pólio (**VIP**) e vacina oral contra pólio (**VOP**).

Os estudos clínicos que avaliaram a administração da **VORH** e da pólio oral (**VOP**) foram realizados com administração das vacinas com um intervalo de 2 (duas) semanas ou concomitante. Os resultados mostraram que não houve interferência na resposta vacinal para ambas as vacinas, considerando as duas doses da **VORH**.

12. Eventos Adversos Pós-Vacinação

Os estudos clínicos que avaliaram a ocorrência de eventos adversos em associação à Vacina de Rotavírus Humano Atenuado foram realizados em mais de 60 mil crianças.

A avaliação da ocorrência de eventos adversos foi realizada, considerando a aplicação concomitante ou não de outras vacinas. Não houve diferença ao se comparar os eventos adversos relatados até 15 dias após a aplicação das vacinas de rotina mais a VORH ou placebo. Além disso, todo evento clínico grave ocorrido durante o período foi investigado e nenhuma situação foi atribuída causalmente à vacina.

Sintomas relatados durante 15 após a aplicação de cada dose da vacina ou placebo

%

Febre pd1	Febre pd2	Tosse coriza pd1	Tosse coriza pd2	Diarréia pd1	Diarréia pd2	Vômitos pd1	Vômitos pd2	Irritabili- dade pd1	Irritabili- dade pd2	Perda de apetite pd1	Perda de apetite pd2
--------------	--------------	------------------------	------------------------	-----------------	-----------------	----------------	----------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Pd1=pós-dose 1 Pd2=pós-dose 2

. Fonte: Salinas et al. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 24, Number 9, September 2005

Nos estudos realizados até o momento, nenhum evento clínico específico foi relacionado a esta vacina. Desta forma, qualquer evento clínico indesejável que ocorra após a administração desta vacina isoladamente, ou em concomitância com outra vacina, deve ser investigado e notificado por meio do Sistema de

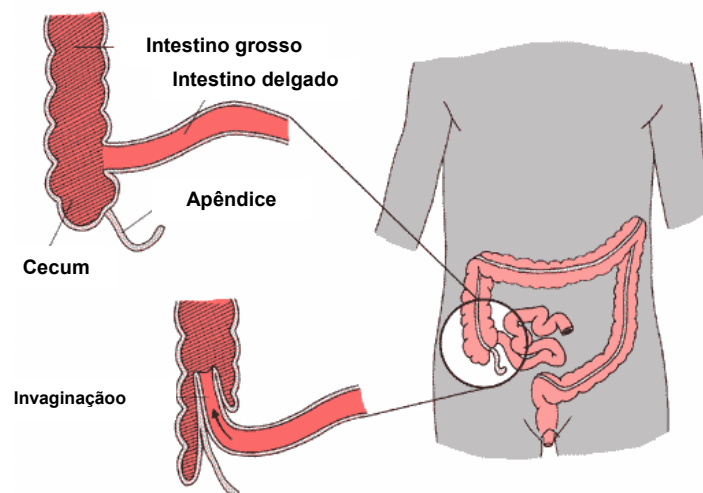
Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação. A investigação deve seguir os mesmos princípios já adotados pela vigilância epidemiológica, objetivando esclarecer o diagnóstico e a sua etiologia. Um diagnóstico diferencial deve ser realizado de forma adequada para que situações não relacionadas à vacinação não sejam imputadas à mesma.

O objetivo desta ação é promover o monitoramento da segurança desta vacina que pela primeira vez será usada em larga escala (vigilância pós-licenciamento), assim, embora improvável, eventos não identificados nos estudos de pré-licenciamento podem ser observados.

Invaginação intestinal (Intussuscepção):

Invaginação intestinal ou intussuscepção é uma forma de obstrução intestinal, em que um segmento do intestino penetra em outro segmento (ver figura abaixo). É mais freqüente em crianças entre 4 e 9 meses de idade, sendo a causa mais comum de emergência abdominal na faixa etária menor de 2 anos.

Diagrama explicativo do quadro de invaginação



O quadro clínico que geralmente tem caráter de emergência médica é caracterizado por dor abdominal intensa e intermitente, evoluindo para

obstrução intestinal com náuseas, vômitos e distensão abdominal. Devido ao processo isquêmico no segmento do intestino invaginado, a presença de sangue nas fezes pode ocorrer e nos casos mais graves pode haver necrose com perfuração intestinal. No exame físico, pode-se apalpar uma tumoração tipo “chouriço”. O diagnóstico, além de clínico, conta com exames de imagem, podendo ser desde radiografias simples do abdome, radiografias contrastadas (clister opaco), bem como ecografia. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico dependendo da avaliação de cada caso.

A preocupação referente à invaginação é proveniente da situação ocorrida anteriormente com outro tipo de vacina contra rotavírus, que foi retirada do mercado em função do risco aumentado de invaginação em crianças que a receberam. A vacina que foi retirada do mercado era produzida com vírus derivados de rotavírus de macacos e por isso capaz de desencadear uma resposta inflamatória mais intensa no organismo humano, o que poderia estar associada aos quadros de invaginação ocorridos. Esta foi uma hipótese levantada para tentar explicar a situação, embora esta não tenha sido totalmente esclarecida.

A vacina atual é derivada de vírus humanos, o que representa importante diferença quanto à resposta imunológica e por isso não teria o mesmo perfil da vacina que foi suspensa. Além disso, a presente vacina foi extensamente testada antes de ser introduzida no mercado.

Um total de 63.225 crianças foi vacinado com a VORH ou placebo, constituindo em uma das maiores amostras em estudos clínicos de pré-licenciamento para uma vacina. Esta amostra foi estimada objetivando demonstrar conclusivamente a segurança da vacina em termos da ocorrência de invaginação comprovada. Além disso, nesta amostra avaliou-se a ocorrência de qualquer evento adverso grave que pudesse ocorrer em associação com a vacina.

Na população estudada, não foi observado aumento de risco para invaginação no grupo vacinado comparado ao grupo placebo.

Apesar de a amostra utilizada nos estudos clínicos ser ampla, este é um produto novo no mercado que será utilizado em milhões de crianças, por isso uma avaliação cuidadosa de qualquer situação clínica temporalmente associada à vacina, incluindo o diagnóstico de invaginação, deve ser realizada.

Como no Brasil não há uma vigilância específica para identificação dos casos de invaginação intestinal, é de se esperar que neste momento uma atenção maior seja dada a esta situação o que pode dar a impressão do aumento de casos. Segundo os dados do DATASUS / Ministério da Saúde, no Brasil, 2.493 casos de íleo paralítico e obstrução intestinal ocorreram entre setembro de 2004 e setembro de 2005 em crianças menores de 1 ano. Conforme literatura científica, a principal causa de obstrução intestinal neste grupo etário é a invaginação intestinal. Estes casos continuarão a ocorrer independentemente do uso ou não da vacina contra rotavírus. O trabalho da vigilância epidemiológica é promover uma boa investigação dos casos e levantar dados suficientes para indicar se há ou não há um aumento real de casos de invaginação em associação com a vacina.

Referências Bibliográficas

1. Bern C, Martines J, De Zoysa I & Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. Bull WHO 1992;70:705-714.
2. Bishop RF, Bugg HC, Masendycz PJ, Lund JS, Gorrell RJ & Barnes GL. Serum, fecal & breast milk rotavirus antibodies as indices in mother-infant pairs. J Infect Dis 1996;174 (Suppl 1):S-22-S29.
3. Programa Ampliado de Inmunización en las Américas. Boletín Informativo - Año XXV, Número 2 - Abril 2003)
4. Linhares AC, Gabbay YB, Freitas RB, Travassos da Rosa ES, Mascarenhas JDP & Loureiro ECB. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belém, Brazil. Epidemiol Infect 1989;102:129-145.
5. Gouvea V, Santos N & Timenetsky MCST. Identification of bovine and porcine rotavirus G types by PCR. J Clin Microbiol 1994;32:1338-1340.

6. Timenetsky MC, Santos N and Gouvea V. Survey of rotavírus G & P types associated with human gastroenteritis in São Paulo, Brazil from 1986 to 1992. *J Clin Microbiol* 1994;32:2622-2624.
7. Institute of Medicine. The prospects for immunizing against rotavírus. In: *New Vaccine Developments: Establishing Priorities. Diseases of Importance in Developing Countries* 1986, pp 308-318, Washington, DC: National Acad. Press.
8. Kapikian AZ & Chanock RM. RotavíruSES. In: *Virology* (BN Fields, DMKnipe & PM Howley, eds) 1996, pp 1657-1708, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
9. Miller MA & McCann L. policy analysis of the use of hepatitis B, Haemophilus influenzae type B-, Streptococcus pneumoniae-conjugate and rotavírus vaccines in national immunization schedules. *Health Econ* 2000;9:19-35.
10. DeZoysa I & Feachem RG. Interventions for the control of diarrhea diseases among young children: rotavírus and cholera immunization. *Bull WHO* 1985;63:569-583.
11. World Health Organization. Generic protocol to estimate the disease burden of rotavírus gastroenteritis in developing countries. Geneva, 2002.
12. Leite, J. P. G.; Alfieri, A. A.; Woods, P. A.; Glass, R. I. & Gentsch, J. R., 1996. Rotavírus G and P typing circulating in Brazil: Characterization by RT-PC, probe hybridization, and sequence analysis. *Archives of Virology*, 141:2365-2374.