



GOVERNO DO ESTADO DE
SÃO PAULO
RESPEITO POR VOCE

Vacina contra rotavírus

Documento elaborado:

Divisão de Imunização / CVE / CCD / SES-SP

Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar / CVE / CCD / SES-SP

Janeiro de 2006

INFORME TÉCNICO

1 - Introdução

O rotavírus é um vírus da família *Reoviridae* que causa diarreia grave, freqüentemente acompanhada de febre e vômito. É, hoje, considerado um dos mais importantes agentes causadores de gastroenterites e óbitos em crianças menores de 5 anos, em todo o mundo. A maioria das crianças se infecta nos primeiros anos de vida, porém os casos mais graves ocorrem principalmente em crianças até dois anos de idade. Em adultos é mais rara, tendo sido relatados surtos em espaços fechados, como escolas, ambientes de trabalho e hospitais.

Até o momento, são reconhecidos sete diferentes grupos de rotavírus, designados de A a G. Os rotavírus do grupo A destacam-se como os de maior importância epidemiológica. O vírus contém no genoma o RNA fragmentado de dupla cadeia, que sintetiza proteínas não estruturais (persistem apenas na morfogênese viral) e as proteínas estruturais: VP1, VP2 e VP3 componentes do core viral e VP7 (glicoproteína G) e VP4 (proteína P, sensível à protease) na camada externa. As duas últimas constituem os maiores antígenos envolvidos na neutralização viral e são responsáveis pela definição dos diferentes sorotipos.

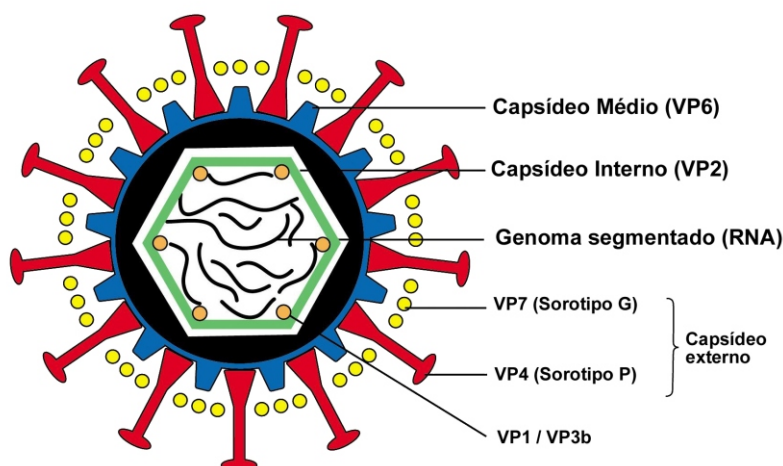


Figura adaptada de Cunliffe et al, Lancet 2002, 359:640-642

Encontram-se descritos dez sorotipos de VP7 e oito de VP4 capazes de infectar o homem, com possibilidade teórica de 80 combinações. Os sorotipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] ocorrem com maior freqüência no mundo todo, dentre estes a cepa G1P[8] é a predominante. A cepa G9 tem emergido desde os anos 1990 e predomina em algumas regiões. No Estado de São Paulo, observou-se também a circulação do G12.

A doença apresenta curto período de incubação, com início abrupto, vômitos em mais de 50% dos casos, febre alta e diarreia profusa, culminando em grande parte dos casos com desidratação. O uso do soro de reidratação oral tem-se revelado altamente eficaz no combate à desidratação destes casos.

A transmissão é fecal-oral (alta excreção nas fezes - um trilhão de partículas virais/ml de fezes), por água ou alimentos, por contato pessoa a pessoa, objetos contaminados e, provavelmente, também por secreções respiratórias. A sazonalidade das infecções, estendendo-se desde o outono até a primavera, é observada nos países de clima temperado. Nas regiões tropicais as infecções ocorrem o ano todo.

O elevado potencial disseminador e a grande variedade de cepas circulantes do rotavírus, favorecidos por fatores como o clima, conglomerados urbanos de alta densidade populacional, convivência em creches e outros ambientes fechados, demonstram que, além das medidas tradicionais de higiene e de saneamento básico para sua prevenção, a perspectiva real para o seu controle seria a introdução de uma vacina eficaz e segura no calendário de vacinação infantil.

A introdução da vacina no calendário nacional está prevista para março de 2006 e atenderá as crianças nascidas a cada ano, a partir dos dois meses de idade.

2 - Situação Epidemiológica

No mundo cerca de 125 milhões de episódios diarreicos por rotavírus ocorrem globalmente a cada ano, causando entre 600.000 a 870.000 óbitos. Estima-se que no Brasil a taxa média de diarreia em crianças menores de 3 anos de idade seja de 2,5 episódios por criança/ano, das quais 10% (0,25) se associam aos rotavírus. Em 2003, de acordo com os dados do Datasus, ocorreram 269.195 internações por diarreia em crianças menores de 5 anos. Considerando-se que 34% destas internações associam-se aos rotavírus, é plausível estimar que, em 2003, ocorreram 91.526 internações por este agente infeccioso.

A partir da implantação no Estado de São Paulo, em 1999, da vigilância da doença diarreica, por meio do programa de Monitorização da Doença Diarreica Aguda (MDDA) e de outros sistemas complementares, tem sido possível estimar a incidência da diarreia e, ao mesmo tempo, detectar surtos e epidemias por doenças veiculadas por água e alimentos. Os dados quantitativos de diarreia por município, coletados pelo programa, permitem também estruturar outros estudos para conhecer a etiologia das diarreias.

Cabe destacar que surtos de rotavírus têm sido freqüentemente detectados pelo programa de MDDA, a partir da investigação do aumento de casos de diarreia nas semanas epidemiológicas. O aumento de surtos por rotavírus pode ser observado ao longo do tempo, mesmo considerando a maior sensibilidade do sistema de vigilância em captação das diarreias: em 1999, entre o total de surtos de diarreia com etiologia identificada, 7,7% correspondiam a surtos de rotavírus, com 2,7% do total de casos; em 2004, mais de 20% dos surtos foram por rotavírus, representando quase 50% do total de casos.

Para determinar a incidência da gastroenterite por rotavírus e conhecer seu impacto na população, o Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", em conjunto com outras entidades, desenvolveu uma pesquisa sobre a diarreia por rotavírus em menores de 5 anos, nos municípios de Rio Claro, no Interior do Estado, e Guarulhos, na Grande São Paulo, no período de 17 de fevereiro de 2004 à 16 de fevereiro de 2005.

Os resultados mostraram que diarreias por rotavírus representaram entre 6,5% a 17,9% do total das diarreias, com coeficientes de incidência variando de 6,6 a 16,3 casos de rotavírus por 1.000 crianças menores de 5 anos, em Rio Claro e Guarulhos, respectivamente. Por sua vez, o coeficiente de incidência da diarreia aguda por diversas etiologias variou de 91,1 casos por 1.000 crianças menores de 5 anos em Guarulhos a 101,7, em Rio Claro.

Utilizando as faixas de variação dos indicadores construídos e extrapolando-os para o Estado de São Paulo, estimou-se que possam ocorrer de 22.000 a 55.000 casos de rotavírus entre as mais de 300.000 diarreias agudas por diversas etiologias, e que o vírus é responsável por 26.000 a quase 70.000 consultas médicas/ano em ambulatorios, serviços de emergência e hospital.

Em Guarulhos, houve predominância dos genótipos G9P[8], tendo sido detectado um novo genótipo circulante, o G12. Em Rio Claro, observou-se a predominância do G1P[8]. Tendências a serem monitoradas ao longo do tempo e importantes para a avaliação da introdução da vacina como medida de prevenção.

O custo anual estimado causado pela diarreia por rotavírus no Estado de São Paulo é maior que U\$ 1 milhão.

Estes resultados indicam que o rotavírus é um importante agente causador de diarreia entre os menores de 5 anos, reforçando a necessidade de melhores estratégias de prevenção, tais como a introdução de vacina no calendário infantil para diminuição dos danos e custos da doença. A introdução desta nova vacina no calendário básico, certamente, contribuirá para a redução dos casos de diarreia por rotavírus.

3 - Vacina contra rotavírus

As vacinas de primeira geração contra rotavírus, desenvolvidas no início da década de 1980, foram de origem animal (bovina e símia). A grande variabilidade nos resultados dos estudos de campo atribuiu-se ao fato dessas vacinas não oferecerem proteção contra os sorotipos epidemiologicamente mais importantes.

As vacinas de segunda geração foram de natureza antigênica polivalente e com rearranjo genético, na tentativa de ampliar a proteção contra os sorotipos G1 a G4. A primeira foi licenciada nos Estados Unidos, em 1998. Era uma vacina oral, atenuada, tetravalente, com rearranjo símio e humano (RotaShield®, Wyeth-Lederle), aplicada no esquema de três doses aos 2, 4 e 6 meses de idade. A sua utilização foi suspensa em julho de 1999, após a aplicação de cerca de 1,2 milhões de doses em 600.000 lactentes, devido ao aumento de casos de invaginação intestinal.

Em 2000 teve início um estudo com uma outra vacina oral atenuada, a RIX4414, na Finlândia, de origem humana (Rotarix®, GlaxoSmithKline Biologicals), com elevada imunogenicidade, eficácia e segurança. Há, ainda, estudos publicados que utilizam uma vacina oral atenuada pentavalente, com rearranjo humano-bovino, G1, G2, G3, G4 e P[8] (RotaTeq®, Merck), também com elevada proteção para as formas graves de diarreia. Nestes estudos não foi observado risco aumentado para a ocorrência de invaginação.

Dentre outras vacinas contra rotavírus em estudo no mundo temos: a multivalente de rearranjo bovino e humano (UK-bovine-human reassortant strains, NIH, Bethesda) e a RV3 (University of Melbourne, Austrália). Na China, desde 2000, utiliza-se uma vacina monovalente de origem de cepa de carneiro.

Em 2006 será incluída a vacina contra rotavírus no calendário brasileiro. A vacina utilizada será a Rotarix® do laboratório Glaxo Smith Kline Biologicals.

3.1 - Composição

É uma vacina oral, atenuada, monovalente (G1P1A[8]), cepa RIX4414 (Rotarix®, Glaxo Smith Kline Biologicals). Cada dose da vacina oral contra rotavírus contém:

- Frasco com pó liofilizado:
 - no mínimo $10^{6,0}$ CCID50 da cepa vacinal
 - sacarose 9mg, dextrana 18 mg, sorbitol 13,5 mg, aminoácidos 9 mg e meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) 3,7mg.
- Aplicador com diluente:
 - carbonato de cálcio 80 mg, goma de xantana 3,5mg, água para injeção 1,3 ml.

Após a reconstituição cada dose corresponde a 1ml.

3.2 - Apresentação e via de administração



A vacina é apresentada na forma de monodose.

O aplicador contendo o diluente deve ser agitado vigorosamente, para total homogeneização, antes da introdução do líquido no frasco ampola.

Retirar a tampa do frasco-ampola e acoplar o adaptador (peça plástica com dispositivo pontiagudo) firmemente no frasco ampola.

Conectar o aplicador (com o diluente completamente homogeneizado) e introduzir a solução no frasco. Mantendo o aplicador fixado (segurar o êmbolo) agitar o frasco-ampola até a completa dissolução do líofilo.

Aspirar todo o conteúdo da solução e administrar cuidadosamente na boca da criança.

A administração desta vacina é EXCLUSIVAMENTE ORAL.

3.3 - Conservação

O frasco com o produto liofilizado e o aplicador com o diluente devem ser conservados entre 2°C e 8°C. A vacina não deve ser congelada. Após a reconstituição, deve ser aplicada de imediato; caso contrário a solução poderá ser utilizada até 24 horas, desde que esteja sob conservação entre 2°C e 8°C e não haja contaminação. Recomenda-se, para melhor acondicionamento nesta situação, manter a solução no aplicador com a tampa de borracha. Não esquecer de homogeneizar a solução novamente antes da administração.

3.4 - Estudos de eficácia

Nos estudos de eficácia da vacina Rotarix®, publicado por Palácios et al, participaram lactentes com 6 a 13 semanas de idade, de 11 países da América Latina, incluindo o Brasil (Belém/PA): 10.159 lactentes receberam a vacina e 10.010 placebo.

A eficácia na prevenção de diarreia grave foi de 84,7% (IC95%:71,7-92,4%), para hospitalização 85% (IC95%:69,6-93,5%).

A eficácia para prevenção de diarreia grave incluindo todos os sorotipos do grupo G foi de 91,8% (IC95%:74,1-98,4%), para os sorotipos G3P[8], G4P[8] e G9P[8] foi de 87,3% (IC95%:64,1-96,7%) e para o sorotipo G2P[4] foi menor, 41,0% (IC95%:-79,2-82,4). A proteção teve início cerca de duas semanas após a segunda dose.

3.5 - Esquema vacinal, idade mínima e máxima e intervalo entre as doses

O esquema vacinal recomendado é de duas doses, aos 2 e 4 meses de idade, simultaneamente com as vacinas Tetravalente (DTP/Hib) e Sabin. O intervalo mínimo entre as duas doses é de quatro semanas.

Para esta vacina algumas restrições são recomendadas:

- **Para a aplicação da 1ª dose:**
 - Deve ser aplicada aos 2 meses de idade;
 - Idade mínima de 1 mês e 15 dias de vida (seis semanas);
 - Idade máxima de 3 meses e 15 dias de vida (14 semanas).
- **Para a aplicação da 2ª dose:**
 - Deve ser aplicada aos 4 meses de idade
 - Idade mínima de 3 meses e 15 dias de vida (14 semanas);
 - Idade máxima de 5 meses e 15 dias de vida (24 semanas).

A VACINA NÃO DEVE, DE FORMA ALGUMA, SER APLICADA FORA DESTES PRAZOS. Nos estudos realizados com as novas vacinas contra rotavírus, considerando-se o risco aumentado de invaginação intestinal em relação à idade de aplicação da vacina Rotashield®, como precaução, não foram aplicadas fora das faixas etárias estabelecidas. O produto licenciado no Brasil mantém esta mesma recomendação.

Se ocorrer esta situação, preencher a ficha de Notificação de Procedimentos Inadequado e acompanhar a criança por 42 dias. Na vigência de eventos adversos preencher a ficha de Notificação de Eventos Adversos.

3.6 - Precauções na administração da vacina

- Não repetir a dose se a criança vomitar ou regurgitar.
- Nenhuma dose aplicada fora dos prazos recomendados poderá ser repetida. Nestas situações, como precaução, esta criança deverá ser acompanhada ambulatorialmente por 42 dias, para afastarmos a possibilidade de ocorrência de eventos adversos. Preencher ficha de Notificação de Procedimento Inadequado e Ficha de Notificação de Eventos Adversos, na vigência de eventos adversos.

- A vacina não está contra-indicada para lactentes que convivam com pacientes imunodeprimidos ou gestantes.
- Não há restrições quanto ao consumo de líquidos ou alimentos, inclusive leite materno, antes ou depois da vacinação.
- Filhos de mães HIV+ poderão ser vacinados, desde que não apresentem manifestações clínicas graves ou imunossupressão.

3.7 - Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- Durante a evolução de doenças agudas febris graves, sobretudo para que seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis efeitos adversos da vacina.
- Crianças com diarreia que necessitam de hospitalização.

3.8 - Contra-indicações:

- Imunodeficiência congênita ou adquirida.
- Uso de corticosteróides em doses elevadas (equivalente a 2 mg/kg/dia ou mais, por mais de duas semanas), ou submetidas a outras terapêuticas imunossupressoras (quimioterapia, radioterapia).
- Reação alérgica grave a um dos componentes da vacina ou em dose anterior (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo, choque anafilático), até duas horas após a aplicação da vacina.
- História de doença gastrointestinal crônica.
- Malformação congênita do trato digestivo.
- História prévia de invaginação intestinal.

3.9 - Vacinação simultânea

A vacina oral contra rotavírus poderá ser aplicada simultaneamente com as vacinas: DTP, DTPa (acelular), Hib, Hepatite B, Pneumococo 7-valente e Salk, sem prejuízo das respostas das vacinas aplicadas. Até o momento, não há experiência acumulada com a aplicação simultânea de vacina contra o meningococo.

A maioria dos estudos utilizou a aplicação da vacina com 15 dias de intervalo com a vacina oral contra poliomielite, indicando boa resposta para ambos imunobiológicos. Estudos realizados com a administração simultânea da vacina rotavírus e vacina oral contra poliomielite apresentaram redução na resposta de anticorpos IgA para a 1ª dose de rotavírus. Após a aplicação da segunda dose não houve prejuízo da imunogenicidade. Portanto, não ocorrendo a administração simultânea, deve-se respeitar o intervalo de 15 dias entre as doses

3.10 - Eventos adversos

Nos estudos de segurança realizados as incidências de febre, diarreia, vômitos, irritabilidade, tosse ou coriza não foram diferentes entre o grupo vacinado e o grupo que recebeu placebo. No entanto, considerando a implantação desta nova vacina, recomenda-se a notificação nas seguintes situações:

- reação alérgica sistêmica grave (até duas horas da administração da vacina);
- presença de sangue nas fezes até 42 dias após a vacinação e;
- internação por abdome agudo obstrutivo até 42 dias após a aplicação.

Nas situações de reação alérgica e internação por abdome agudo obstrutivo, solicitamos a notificação imediata à Central do CVE, pelo telefone 08000-555466.

Invaginação intestinal

Trata-se de quadro clínico agudo na qual um segmento do intestino invagina no outro segmento, localizado mais distalmente, causando obstrução intestinal e compressão vascular da alça invaginada. Tem maior ocorrência em crianças entre 4 e 9 meses de idade, sendo uma das causas mais frequentes de abdômen agudo nesta faixa etária.

O lactente apresenta náusea, vômitos, dor abdominal e, às vezes, pode apresentar fezes com muco e sangue ("geléia de morango"). O tratamento pode ser conservador, no entanto, em algumas situações, o tratamento cirúrgico é indicado.

Um estudo caso-controle foi realizado com objetivo de avaliar o risco de invaginação intestinal após a aplicação da vacina RotaShield® e observou um risco aumentado, principalmente após a primeira dose, cerca de 3 a 14 dias após a vacinação (OR ajustado = 21,7, IC 95%: 9,6-48,9). Verificou-se, também, um risco aumentado em relação à idade de aplicação da primeira dose: 1 e 2 meses de idade (OD= 5,7, IC95%:1,2-28,3), 3 e 4 meses (OD= 10,5, IC 95%:4,0-27,4), 5 e 11 meses (OD= 15,9, IC 95%: 4,6-54,2).

Para avaliar o risco de invaginação intestinal com a vacina Rotarix®, foram acompanhados 63.225 lactentes saudáveis em 11 países da América Latina e na Finlândia, dos quais 31.673 receberam as duas doses da vacina e 31.552 receberam placebo. Nos 30 dias subsequentes à vacinação ocorreram 13 casos de invaginação: 6 no grupo que recebeu Rotarix® e sete no grupo placebo (RR=0,85, IC95% 0,30-2,42). Neste estudo não foi demonstrando, risco aumentado de invaginação intestinal no grupo vacinado.

Referências Bibliográficas:

- 1 - Brasil. Informe técnico da vacina oral contra rotavírus humano. CGPNI/DEVEP/SVS/MS, 2005. www.saude.gov.br
- 2 - Bines JE, Forster J, Zanardi LR et al. Acute intussusception in infants and children as na adverse events following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004;22:569-574.
- 3 - Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11):947-52.
- 4 - Glass RI, Bresee JS, Parashar UD et al. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004;363:1547-50.
- 5 - Harber P, Chen RT, Zanardi LR et al. An analysis of rotavirus vaccine report to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? *Pediatrics* 2004; 113:353-9.
- 6 - Kramarz P, France EK, DeStefano F et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 410-6.
- 7 - Linhares AC. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad Saúde Pública* 2000;16(3):629-46.
- 8 - Maksoud JG. Invaginação intestinal. In: Marcondes E et al. *Pediatria Básica*. 9ª. Ed. Sarvier, 2003.
- 9 - Murphy TV, Gargiullo M, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N England J Med* 2001;344:564-72.
- 10 - Oliveira CS. Eficácia clínica da vacina Tetravalente (RRV-TV), contra rotavírus em Belém, Pará. Tese de Mestrado. Universidade Federal do Pará. 1998.
- 11 - Oliveira CS, Gabbay YB, Ishak R, Linhares AC. Gastroenterites virais. In Farhat et al. *Infectologia Pediátrica*. 2ª ed. Atheneu. 1998
- 12 - Palacios GMR, Schael IP, Velázquez R et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
- 13 - Salinas B, Schael IP, Linhares AC et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):807-15.
- 14 - Simonsen L, Voboud C, Elixhauser A et al. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *JID* 2005;192(Suppl1):S36-42.
- 15 - Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.

CVE

Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"
Avenida Dr. Arnaldo, 351 - 6º andar - Cerqueira César cep 01246-000
www.cve.saude.sp.gov.br

CENTRAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

08000-555466

Divisão de Imunização

dvimuni@saude.sp.gov.br

Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar

dvhidri@saude.sp.gov.br