

Vacina contra rotavírus

Vaccine against rotavirus

Correspondência | Correspondence:

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 351 1º andar sala 135
01246-901 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: agencia@saude.sp.gov.br

Texto de difusão técnico-científica da
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Divisão de Imunização e Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

O rotavírus é um vírus da família Reoviridae que causa diarreia grave, frequentemente acompanhada de febre e vômito. É, hoje, considerado um dos mais importantes agentes causadores de gastroenterites e óbitos em crianças menores de cinco 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.

Encontram-se descritos 10 sorotipos de VP7 e oito

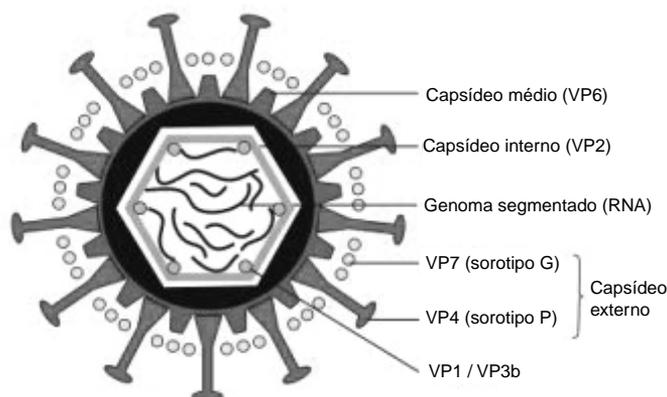


Figura - Adaptada de Cunliffe et al, *Lancet* 2002;359:640-2.

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 frequência 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, mostram 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 a crianças nascidas a cada ano, a partir dos dois meses de idade.

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 três 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 Datusus, ocorreram 269.195 internações por diarreia em crianças menores de cinco anos. Considerando-se que 34% destas internações associam-se aos rotavírus, é plausível estimar que, em 2003, ocorreram 91.526 internações por esse 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.

Os 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; em 2004, mais de 20% dos surtos foram por este agente.

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 cinco anos, nos municípios de Rio Claro, no interior do Estado, e Guarulhos, na Grande São Paulo, no período de 17 de fevereiro de 2004 a 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 de 6,6 e 16,3 casos de rotavírus por mil crianças menores de cinco anos, em Rio Claro e Guarulhos, respectivamente. Por sua vez, o coeficiente de incidência da diarreia aguda por diversas etiologias foi de 91,1 casos por

mil crianças menores de cinco anos em Guarulhos e 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 70.000 consultas médicas/ano em ambulatórios, 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 US\$ 1 milhão.

Estes resultados indicaram que o rotavírus é um importante agente causador de diarreia entre os menores de cinco 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.

Vacinas 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, aplicada no esquema de três doses aos dois, quatro e seis 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 mil lactentes, devido ao aumento de casos de invaginação intestinal.

Em 2000 teve início um estudo com uma outra vaci-

na oral atenuada, a RIX4414, na Finlândia, de origem humana, 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], também com elevada proteção para as formas graves de diarreia. A redução de hospitalização, após a terceira dose para os sorotipos G1-G4 foi de 94,5% (IC 95%:91,2-96,6), a eficácia para qualquer gravidade de diarreia foi de 74,0% (IC 95%:66,8-79,9) e a eficácia para diarreia grave foi de 98,0% (IC 95%: 88,3-100). Entretanto, não se observou risco aumentado para a ocorrência de invaginação intestinal.

Dentre outras vacinas contra rotavírus em estudo no mundo destacam-se: a multivalente de rearranjo bovino e humano e a RV3. Na China, desde 2000, utiliza-se uma vacina monovalente de origem de cepa de carneiro.

Composição da vacina

A vacina contra rotavírus será incluída no calendário brasileiro em março de 2006. É uma vacina oral, atenuada, monovalente (G1P1A[8]), cepa RIX4414. 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 1 ml.

Estudos de eficácia

Dos estudos de eficácia da vacina, participaram lactentes entre 6 e 13 semanas de idade de 11 países da América Latina, incluindo o Brasil (Belém/PA). Do total de lactentes, 10.159 receberam a vacina e 10.010, placebo.

A eficácia na prevenção de diarreia grave foi de 84,7% (IC 95%:71,7-92,4), para hospitalização 85% (IC 95%:69,6-93,5). A eficácia para prevenção de diarreia grave, incluindo todos os sorotipos do grupo G, foi de 91,8% (IC 95%:74,1-98,4). Para os sorotipos G3P[8], G4P[8] e G9P[8] foi de 87,3% (IC 95%:64,1-96,7) e para o sorotipo G2P[4] foi menor, 41,0% (IC

95%:-79,2-82,4). A proteção tem início cerca de duas semanas após a segunda dose.

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

O esquema vacinal recomendado é de duas doses, aos dois e quatro 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 primeira dose:
 - Deve ser aplicada aos dois meses de idade;
 - Idade mínima de um mês e 15 dias de vida (seis semanas);
 - Idade máxima de três meses e 15 dias de vida (14 semanas).
- Para a aplicação da segunda dose:
 - Deve ser aplicada aos quatro meses de idade;
 - Idade mínima de três meses e 15 dias de vida (14 semanas);
 - Idade máxima de cinco 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 observada com a vacina suspensa em 1999, como precaução, não foram aplicadas em situações fora das faixas etárias estabelecidas.

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.

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. Nessas situações, como precaução, a criança deverá ser acompanhada ambulatorialmente por 42 dias, para afastar a possibilidade de ocorrência de eventos adversos. Preencher ficha de Notificação de Procedimento Inadequado e Ficha de Notificação de Eventos Adversos, se for o caso.
- 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.

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.

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.

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 primeira dose de rotavírus. Após a aplicação da segunda dose não houve prejuí-

zo da imunogenicidade. Portanto, não ocorrendo a administração simultânea, deve-se respeitar o intervalo de 15 dias entre as doses.

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 da 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;
- internação por abdome agudo obstrutivo até 42 dias após a aplicação.

Nas situações de reação alérgica e internação por abdome agudo obstrutivo, solicita-se a notificação imediata à Central do CVE, pelo telefone 0800 0555466.

Invaginação intestinal

É uma forma de obstrução intestinal na qual um segmento do intestino invagina sobre o outro segmento, localizado mais distalmente, causando obstrução intestinal e compressão vascular da alça invaginada. Tem maior ocorrência em crianças entre quatro e nove 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.

Para avaliar o risco de invaginação intestinal com a nova vacina, foram acompanhados 63.225 lactentes sadios 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: seis no grupo que recebeu a vacina e sete no grupo placebo (RR=0,85; IC 95%: 0,30-2,42). Não se encontrou risco aumentado de invaginação intestinal no grupo vacinado.