



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

RAFAELA GOMES DOS SANTOS

**EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA ROTAVÍRUS CONTRA
INFECÇÕES, HOSPITALIZAÇÕES E DIARREIA GRAVE**

Aracaju/SE

2016

RAFAELA GOMES DOS SANTOS

**EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA ROTAVÍRUS CONTRA
INFECCÇÕES, HOSPITALIZAÇÕES E DIARREIA GRAVE**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Aracaju/SE

2016

RAFAELA GOMES DOS SANTOS

**EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA ROTAVÍRUS CONTRA
INFECCÕES, HOSPITALIZAÇÕES E DIARREIA GRAVE**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Aprovada em ____/____/____

Autora: Rafaela Gomes dos Santos
Universidade Federal de Sergipe

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel
Universidade Federal de Sergipe

Examinador: Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes
Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, José Alves e Antônia, por me apoiarem e ajudarem nos momentos mais difíceis. Obrigada pelas palavras de sabedoria e amor que sempre transmitiram durante toda minha formação. Os senhores me ensinaram a ser uma pessoa digna e sempre prezar pela humildade, dedicação e ajuda ao próximo. Agradeço ao meu irmão, João, pelo companheirismo ao longo de toda minha vida.

Agradeço ao meu orientador professor Dr. Ricardo Gurgel e ao seu orientando Victor Santos pela oportunidade ao longo dos quatro anos que passei no Grupo Rota e pela ajuda e paciência na realização deste trabalho de conclusão.

Obrigada ao Hospital Universitário da UFS por ser uma segunda casa.

LISTA DE SIGLAS

AL: América Latina

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EV: Efetividade da vacina

IC: Intervalo de confiança

PCR: Reação em cadeia polimerase

NOS: Escala Newcastle-Ottawa

NSP: Proteína não-estrutural

OMS: Organização Mundial da Saúde

RNA: Ácido ribonucléico

RV: Rotavírus

RV1: Vacina monovalente Rotarix

RV5: Vacina pentavalente Rotateq

VORH: Vacina oral de rotavírus humano

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	7
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR ROTAVÍRUS.....	7
1.2 O AGENTE ETIOLÓGICO	8
1.3 TRANSMISSÃO VIRAL E FISIOPATOLOGIA.....	9
1.4 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO	11
1.5 TRATAMENTO	12
1.6 VACINAÇÃO CONTRA ROTAVÍRUS	13
1.7 EFETIVIDADE CONTRA INFECÇÕES, HOSPITALIZAÇÕES E DIARREIA GRAVE.....	15
2 OBJETIVOS	17
REFERÊNCIAS.....	18
3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	23
4 ARTIGO ORIGINAL	33
RESUMO.....	34
ABSTRACT.....	35
INTRODUÇÃO.....	36
MÉTODO	37
RESULTADOS	40
DISCUSSÃO	41
CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
FIGURAS E TABELAS	52

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Epidemiologia da Infecção por Rotavírus

A mortalidade infantil apresenta uma próxima relação com as condições socioeconômicas e de saúde da população. Doenças infecciosas e parasitárias são a maior causa de morbidade e miséria humanas na maioria dos países tropicais. Estas doenças atingem bilhões de pessoas e matam milhões anualmente (WHO, 1995). Vários agentes etiológicos têm sido descritos na literatura, incluindo agentes parasitários, bacterianos, viróticos e protozoários. Dentre os agentes viróticos causadores de doenças gastrintestinais, o rotavírus representa a causa mais comum de diarreia infantil, e estima-se que 500.000 crianças morrem a cada ano por infecção grave pelo rotavírus (PARASHAR et al., 2003).

Diarreia é a segunda causa de mortes em crianças menores de 5 anos de idade em vários países em desenvolvimento, e estima-se que 1,3 milhões de mortes ocorram por esta causa em todo o mundo a cada ano (BOSCHI-PINTO et al., 2008). A diarreia aguda ainda é uma das mais importantes causas de internação hospitalar, precedida pelas infecções respiratórias (NIETO et al., 2008), e a diarreia por rotavírus tem sido apontada a causa mais frequente de desidratação nessas crianças (PARASHAR et al., 2003; PARASHAR et al., 2006), principalmente em lactentes e crianças pré-escolares (PARASHAR et al., 2004). A literatura afirma que a infecção por rotavírus constitui-se na principal causa de diarreia grave em crianças, contribuindo para elevada morbidade hospitalar e mortalidade (CARMO et al., 2004).

Globalmente, o rotavírus é o responsável, a cada ano, por 114 milhões de episódios de gastroenterite, 24 milhões de consultas, 2,4 milhões de hospitalizações em menores de cinco anos e 611 mil mortes infantis (80% nos países pobres), o que representa a cifra de 5% da mortalidade infantil mundial (SALVADOR et al., 2011).

A incidência da doença por rotavírus em crianças é similar em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No entanto, as crianças de países em desenvolvimento morrem com mais frequência devido a vários fatores como a maior dificuldade em acesso terapia de hidratação e maior prevalência de desnutrição infantil (PARASHAR et al., 2003).

No Brasil dados do DATASUS referentes ao ano de 2006, ano em que foi introduzida a vacina contra rotavírus no calendário vacinal, revelam que ocorreram neste período 2.236 óbitos por doenças diarreicas em menores de 5 anos (SALVADOR et al, 2011). Entre 2006 e 2009, o rotavírus representou 30% do total de casos de diarreia em relação aos outros vírus entéricos. Entre as regiões do país o rotavírus representou 35% dos casos de diarreia aguda na região norte, 26% dos casos na região nordeste e 21%, 17% e 20% dos casos de diarreia aguda nas regiões centro-oeste, sudeste e sul, respectivamente (MINISTERIO DA SAUDE, 2014).

Em países desenvolvidos, assim como no Brasil, a importância da infecção pelo rotavírus deve-se, dentre outros fatores, aos seus danos à saúde, afetando o desenvolvimento infantil, aos custos gerados pela demanda por serviços médicos e às perdas de dias de trabalho e de escola, gastos com medicamentos, transporte, entre outros, um grande agravo com grandes repercussões (CARMO, 2004). Para se fazer frente a tal problemática de consequências alarmantes para a população brasileira e mundial, torna-se imperativo conhecer as particularidades desse mal.

Diante da importância epidemiológica desse patógeno no panorama mundial, a Organização Mundial da Saúde considera a vacinação como uma das intervenções de saúde pública capaz de gerar o maior impacto na prevenção de doenças infectocontagiosas, como a rotavirose, à semelhança do que ocorre com o consumo de água potável. Dentre os motivos de se vir a consolidar a imunização contra o rotavírus, destacam-se: a ocorrência universal da infecção, sem grandes distinções entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento; a capacidade parcial e incipiente da higiene ambiental no controle da rotavirose; a inexistência de um tratamento antiviral efetivo; o fato de a maior mortalidade por diarreia decorre de o rotavírus ocorrer em comunidades pobres; e por ser esta uma enfermidade de alto impacto familiar, social e econômico (SALVADOR et al., 2011) (COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGÍA, 2006).

1.2. O Agente Etiológico

O rotavírus pertence à família Reoviridae, gênero Rotavírus. É classificado em sete grupos (A, B, C, D, E, F e G). O grupo A é a causa mais importante de gastroenterite aguda e

severa em crianças de países desenvolvidos e em desenvolvimento (PARASHAR et al., 2003). Os grupos B e C também são detectados em humanos, porém sem importância epidemiológica e predominantemente em adultos (KAPIKIAN et al., 2001).

Uma partícula infecciosa de rotavírus (= vírion) possui 11 segmentos de RNA de cadeia dupla linear rodeado por 3 camadas concêntricas de proteína, sem envelope. O capsídeo externo consiste de VP7 e VP4, que levam a neutralização e proteção do antígeno. Os anticorpos para qualquer uma das proteínas pode conferir resistência às cepas de rotavírus virulentas (KAPIKIAN et al., 2001; SANTOS & HOSHINO et al., 2005).

O sorotipo VP7 é designado como G (é uma glicoproteína), enquanto o sorotipo VP4 é designado como P (é sensível à protease) (SANTOS & HOSHINO et al., 2005). Já foram descobertos 10 sorotipos G em humanos (G1 – G6, G8 – G10 e G12). Em contraste, os números atribuídos para sorotipos e genótipos P são diferentes, sorotipo P designado como P seguido de um número, enquanto genótipo P é designado por um P seguido de um número entre parêntesis. 14 sorotipos P têm sido descritos, 9 dos quais foram a partir de seres humanos (P1, P2A, P3, P4, P5A, P7, P8, P11 e P12). 23 genótipos P têm sido descritos, 10 dos quais foram a partir de seres humanos (P [3] – P [6], P [8] – P [11], P [14] e P [19]) (KAPIKIAN et al., 2001; MARTELLA et al., 2003) e (LIPRANDI et al., 2003). Uma vez que os genes que codificam G e P segregam independentes, existem várias combinações G-P.

O capsídeo é formado pelo core, além de suas camadas interna e externa. O core é o local onde estão os 11 segmentos de RNA fita dupla, o quais formam o genoma. Seis proteínas não estruturais são codificadas pelos segmentos, são elas: NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 e NSP6 (SANTOS et al., 2008).

1.3. Transmissão Viral e Fisiopatologia

Os rotavírus são de ocorrência universal, sabendo-se que possivelmente todas as crianças, até seus cinco anos de idade, independentemente de estrato socioeconômico ou condições ambientais, se infectaram por esses agentes (KAPIKIAN et al., 1996).

A transmissão fecal-oral (e talvez respiratória, via aerossóis) desses vírus se estabelece com relativa facilidade, considerando as altíssimas concentrações de partículas virais

excretadas na fase aguda da doença. Estima-se que as fezes de crianças infectadas apresentam altas concentrações desse patógeno, excretados dois dias antes do início dos sinais e sintomas e até 21 dias após esse período (SBI, 2006). São eliminados um trilhão por mililitro de fezes, sendo a dose mínima infectante apenas 10^{14} (OLIVEIRA et al., 1999).

Outras formas de transmissão citadas na literatura são: brinquedos e superfícies de ambientes como pré-escolas e escolas; água, alimentos e objetos contaminados; e secreções respiratórias (SALVADOR et al., 2011) (CARMO et al., 2004). A presença do vírus em brinquedos e superfícies de ambientes coletivos, como escolas e creches, faz com que surtos nesses locais sejam comuns.

Quando o ser humano ingere o vírus, a proteína VP4 da superfície externa dos rotavírus é fracionada, pelas enzimas pancreatina, tripsina ou elastase, em duas proteínas menores (VP5 e VP8), e após esse fenômeno o vírus adere às células do epitélio intestinal (BRICKS et al., 2005). Assim, o principal sítio de replicação viral é o intestino delgado, em particular o jejuno, nas células do topo das vilosidades intestinais. A lesão de tal epitélio desencadeia então o fenômeno de má absorção, devido, principalmente, à depressão transitória no nível das dissacaridases, resultando, por conseguinte, no caráter osmótico da diarreia (RÁCZ et al., 2005).

O vírus apresenta a proteína não estrutural NSP4, que é uma toxina entérica responsável pela descamação das células intestinais na luz do órgão, acarretando uma grande liberação de vírus nas fezes (MOLINARO et al., 2010). A lesão do epitélio das vilosidades altera a arquitetura intestinal e está associada às mudanças da estrutura intracelular (edema de mitocôndria, distorção do retículo endoplasmático) e presença de infiltrado inflamatório nas placas de Payer e lâmina própria do intestino. As células mononucleares do infiltrado ativam o sistema nervoso entérico, provocando a motilidade intestinal e o caráter secretório da diarreia (FRANCO et al., 2006)

Em contraste com a marcante sazonalidade das diarreias por tal vírus nos países de clima temperado, onde incidem predominantemente do outono e primavera, nas regiões tropicais, é nítida a sua ocorrência ao longo de todo o ano (COOK et al, 1990) (PEREIRA et al., 1993). A sazonalidade do rotavírus no território nacional apresenta-se de forma variável. Ocorre um aumento na incidência do patógeno nos meses mais frios ou no período de seca,

entre maio e setembro, nos estados das regiões Centro-Oeste e Sudeste; no Norte e no Nordeste a ocorrência de rotavírus se distribui por todo o ano (SALVADOR et al., 2011).

Diante de sua patogênese e sazonalidade, o rotavírus é considerado, mundialmente, o mais importante agente etiológico de diarreia grave na infância, o que suscita a necessidade de compreendermos as particularidades da rotavirose como um problema de saúde pública (SALVADOR et al., 2011).

1.4. Quadro Clínico e Diagnóstico

A diarreia é definida como a eliminação de fezes não moldadas ou anormalmente líquidas com maior frequência do que o normal. No caso de adultos, um peso fecal maior que 200 g/dia geralmente é considerado diarreico. A diarreia pode ser definida como aguda se durar menos que 2 semanas, persistente se durar entre 2 a 4 semanas e crônica se durar mais que 4 semanas (HARRISON, 2013).

O quadro clínico das infecções pelo rotavírus abrange desde quadros assintomáticos e subclínicos até gastroenterites graves que podem levar à desidratação. O vírus tem um tempo de incubação de 24 a 48 horas. Os assintomáticos são transitórios, geralmente em neonatos e adultos, com diarreia de leve intensidade (WHO, 2007). Todavia, costuma ser síndrome caracterizada pelo aumento do número de evacuações de forma explosiva, com fezes aquosas ou de pouca consistência, frequentemente acompanhada por vômito, febre e dor abdominal; em alguns casos há presença de muco e sangue. A tríade de diarreia, febre e vômitos geralmente tem duração de 3 até 9 dias (OLIVEIRA et al., 1999).

As fezes são aquosas, isotônicas e raramente contêm muco, sangue ou leucócitos em número elevado (SALVADOR et al., 2011). Em geral é marcante a severidade da diarreia associada a esses agentes, quando crianças de seis meses a dois anos de idade são acometidas (BISHOP et al., 1996).

Os vômitos, presentes em mais de 50% dos casos, em geral são intensos, podendo ser incoercíveis ou manifestar-se isoladamente, com duração prolongada. A febre é um dos principais sintomas entre as crianças que excretam rotavírus, presente em até metade dos

casos. Em geral, é uma febre elevada de 39 a 40°C, que em casos mais graves em crianças hospitalizadas, podem induzir crises convulsivas. (OLIVEIRA et al., 1999).

Manifestações extra intestinais associadas aos rotavírus, como otites, quadros respiratórios, hepatite transitória, intussuscepção e enterite necrotizante podem ser explicadas como decorrentes do caráter sistêmico da infecção (OLIVEIRA et al., 1999; BLUTT et al., 2006; GRAY et al., 2008).

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 e em países em desenvolvimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Após uma infecção natural, 40% das crianças estão protegidas contra infecção subsequente por rotavírus, 75% contra diarreia, e 88% frente às diarreias graves. Episódios recorrentes de infecção conferem progressivo aumento na proteção (DENNEHY et al., 2007).

Para o diagnóstico etiológico do rotavírus, além do quadro clínico e epidemiologia da infecção diarreica, utilizam-se os seguintes métodos: Imunomicroscopia eletrônica, imunodifusão ou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Outras técnicas usadas são: a eletroforese do ácido nucléico viral e também a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (MOLINARO et al., 2010). O diagnóstico laboratorial baseia-se na evidenciação dos vírus presente nas fezes de indivíduos infectados recentemente.

1.5. Tratamento

Não existe medicação específica. O tratamento da diarreia por rotavírus é de suporte contra desidratação e distúrbio eletrolítico, tal como desnutrição. A reidratação oral representa o recurso terapêutico clássico, embora se imponha o tratamento endovenoso e outras medidas de suporte clínico na vigência da desidratação grave ou do estado de choque (OLIVEIRA et al., 1999). Em casos de diarreia severa é necessária a internação, a fim de evitar precocemente a desidratação. O uso de antibióticos não é recomendado para tratamento de infecção pelo rotavírus. Não se deve deixar a criança sem aleitamento materno ou alimentação durante a reidratação.

A prevenção da doença pode ser feita através de medidas de saneamento básico, porém o principal método é através da vacinação contra rotavírus que diminui a chance de internação, tal como a forma grave da doença.

1.6. Vacinação Contra Rotavírus

A doença diarreica continua a ser um dos principais contribuintes para a doença e morte entre crianças com menos de cinco anos nos países em desenvolvimento. Na verdade, a doença diarreica pediátrica ainda é responsável por mais de 800.000 mortes anuais no mundo, cerca de 11% dos 7,6 milhões de mortes anuais globais estimadas criança (LIU et al., 2012). No entanto, uma revisão de estudos das últimas duas décadas sugere que a mortalidade por diarreia tem vindo a diminuir em todo o mundo, principalmente em função da implementação de programas de controle eficazes e uma situação socioeconômica melhorada (BLACK et al., 2010; LIU et al., 2012).

A literatura é concordante em dizer que a maior causa de diarreia nestas crianças é a infecção por rotavírus. As vacinas contra o rotavírus representam uma abordagem preventiva de grande importância para redução da infecção por este vírus e oferecer a maior esperança no controle de sua severidade (GRIMWOOD et al., 2010)

Sabe-se que o controle da doença causada pelo rotavírus não pode ser obtido apenas com melhoria das condições sanitárias e da qualidade da água, de maneira que as vacinas contra este agente desempenham importante papel no controle da diarreia aguda na infância, sendo reconhecida como a única capaz de diminuir significativamente a incidência dos episódios severos ocasionados pelo vírus (GONZÁLEZ et al., 2008).

A primeira vacina foi colocada no mercado em 1998, a Rotashield® (Rhesus Rotavirus Vaccine-Tetravalent RRV-TV), licenciada pelo FDA (Food and Drug Administration), nos Estados Unidos. A recomendação de uso eram três doses, uma aos dois meses, quarto e sexto mês de idade. A vacina é caracterizada pela mistura de três genótipos reestruturados (G1, G2 e G4) com amostra de macaco (G3) (GLASS et al., 2005). Em 1999, a Rotashield® foi retirada do mercado em função da sua associação com a intussuscepção intestinal, uma das causas mais frequentes de emergência cirúrgica em crianças pequenas (menores de 1 ano) (PARASHAR et al., 2006).

A RotaTeq® foi inicialmente licenciada pela Merck (Merck Research Laboratories) em 2006 nos Estados Unidos (VESIKARI et al., 2006). É uma vacina pentavalente baseada em uma linhagem de rotavírus que infecta bovinos além de recombinantes de humanos e bovinos. A linhagem é naturalmente atenuada por humanos, mas não confere ampla proteção cruzada. Desse modo cada um dos vírus recombinantes contém um gene que codifica a proteína do capsídeo externo dos sorotipos mais comuns em humanos: G1, G2, G3 e G4, de genótipo P[5], além de G6P[8]. (GLASS et al., 2006). A vacina deve ser administrada em três doses, aos dois, quatro e seis meses de idade.

A Rotarix® é uma vacina desenvolvida pela GlaxoSmithKline Biologicals. Contém 10 unidades formadoras de foco da amostra de RV-A humano RIX4414 do genótipo G1P[8] (RUIZ-PALACIOS et al., 2006). Essa linhagem vacinal se replica bem no intestino e fornece proteção cruzada contra a maioria dos outros sorotipos, principalmente aos genótipos G3, G4 e G9, que são normalmente associados ao genótipo P[8]. Além disso, fornece uma eficácia de 41% associada ao genótipo P[4] (GLASS et al., 2006; RUIZ-PALACIOS et al., 2006).

A OMS recomenda que a primeira dose da vacina contra o rotavírus seja dada aos 2 meses, pois maximiza os benefícios através da imunização de crianças no início da vida, já que as crianças pequenas estão em maior risco de gastroenterite grave por este vírus.

O Brasil, juntamente com alguns poucos países latino-americanos (México, Venezuela, El Salvador) foi pioneiro na introdução da vacina monovalente de vírus vivo atenuado no mundo. Em 2006, 14 países e um território da América Latina introduziram a vacina contra o rotavírus em seus programas nacionais de imunização. A vacina Rotarix® foi introduzida no Brasil (2006), Equador (2007), El Salvador (2006), Panamá (2006), México (2007), Venezuela (2006), Honduras (2009), Paraguai (2010) e Guatemala (2009). Já a Rotateq® foi introduzida na Nicarágua (2006), Ilhas Cayman (2009) e Guiana (2010) (LINHARES et al, 2011).

O Brasil tornou-se pioneiro no uso da vacina monovalente de vírus atenuado para rotavírus (Rotarix®), quando em março de 2006 introduziu essa vacina no seu Programa Nacional de Imunização, tornando-se um dos primeiros países em desenvolvimento do mundo com um programa de controle da diarreia por rotavírus. A Rotarix® é a "vacina oral de rotavírus humano (VORH)", a qual, no mercado internacional, foi licenciada com o nome comercial de "Rotarix®" (SALVADOR et al., 2011). A vacina é fornecida gratuitamente pelo

Sistema Único de Saúde (SUS) segundo o esquema vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde correspondente a 2 doses, administradas aos dois e quatro meses de idade. A primeira dose pode ser administrada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias. A segunda dose pode ser administrada a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Ao final do ano de 2007, aproximadamente 5 milhões de doses já haviam sido administradas com uma cobertura nacional de 80,1% (BRASIL, 2010). A cobertura vem se mantendo nesses níveis desde então, o que torna o Brasil o país com a maior coorte de crianças vacinadas, criando uma oportunidade única para que o efeito desta intervenção possa ser avaliado e a experiência possa servir para outros países em situação semelhante. No entanto, até o presente momento há poucos estudos no Brasil para avaliar o perfil epidemiológico de doenças intestinais infecto-parasitárias em crianças após a introdução da vacina contra rotavírus (GURGEL et al., 2014).

1.7. Efetividade Contra Infecções, Hospitalizações e Diarreia Grave

O rotavírus é a principal causa de diarreia grave em lactentes e crianças jovens, causando 600.000 mortes por diarreia grave e suas complicações, como desidratação, e 2 milhões de internações por ano (PARASHAR et al., 2006).

A Rotarix® (VORH) é uma vacina monovalente derivada de uma cepa do tipo P[8]G1 atenuada e que possui uma eficácia estimada em 91% de proteção contra diarreia aguda severa por Rotavírus do mesmo subtipo e 87% de eficácia contra cepas que compartilham apenas um dos antígenos G1 ou P[8] (RUIZ-PALACIOS et al., 2006). Ela é fornecida gratuitamente em duas doses para crianças de 6-24 semanas de vida. Ao final do ano de 2007, aproximadamente 5 milhões de doses já haviam sido administradas com uma cobertura nacional de 80,1% (BRASIL, 2010).

Um dos aspectos de maior importância em termos de saúde pública foi a magnitude da redução das hospitalizações por diarreia associada a qualquer causa. A vacina Rotarix® apresenta 84,7% de eficácia contra a diarreia severa causada pelo rotavírus e 85% contra as hospitalizações causadas pela diarreia da rotavirose (RUIZ-PALACIOS et al, 2006). Na América Latina, a vacinação com Rotarix® reduziu as hospitalizações por diarreia em

crianças com idade inferior a um ano em 42%. Nos EUA e na Finlândia, a Rotateq® reduziu internações em 63% também no primeiro ano de vida. Na América Latina, essa redução pode implicar também na diminuição da mortalidade (GLASS et al., 2006). Gurgel e colaboradores afirmam por dados recolhidos em estudo que houve uma redução global significativa no número de consultas e hospitalizações por diarreia causadas por rotavírus e também não-rotavírus. Estas reduções foram maiores em estados pequenos, como Sergipe, do que a nível nacional e parecem ter sido mais pronunciadas em crianças menores de 2 anos (GURGEL et al., 2009).

Reduções no número de mortes e hospitalizações relacionadas com a diarreia foram relatadas da América Latina (DE OLIVEIRA et al., 2013), Estados Unidos (PAYNE et al., 2013), Europa (VESIKARI et al., 2013) e Austrália (DEY et al., 2012), curiosamente uma redução maior do que o esperado.

As cifras brasileiras acerca da eficácia da VORH utilizada no país revelam que a proteção para todas as diarreias por rotavírus é de aproximadamente 70%; para as formas graves, é de 86% a 98%; e, para hospitalização por diarreia por rotavírus, é de 80% a 95% (GILIO, 2009).

2. OBJETIVOS

- Verificar a efetividade das vacinas contra rotavírus (VORH), em menores de 5 anos na América Latina, contra infecções, hospitalizações e diarreia grave associadas ao rotavírus.

REFERÊNCIAS

BISHOP RF. Natural history of rotavirus infection. *Arch Virol (suppl)* 1996; 12: 119-128.

BLACK RE, COUSENS S, JOHNSON HL, LAWN JE, RUDAN I, BASSANI DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010; 375(9730):1969–87. doi: S0140-6736(10)60549-1. PMID: 20466419.

BLUT S.E; FENAUX, M.; WARFIELD, K.L; GREENBERG, H.B.; CONNER, M.E. Active viremia in rotavirus-infected mice. *Journal of Virology*, vol. 80, n. 13, p. 6702-6705, jul. 2006.

BOSCHI-PINTO C., VELEBIT L, SHIBUYA K. Estimating child mortality due to diarrhea in developing countries. 2008. *Bull World Health Organ* 86:710-17.

BRICKS LF. Rotavírus: atualização sobre doenças evacinas. *Pediatria (São Paulo) [periódico na Internet]* 2005, 27(4): [p.8]. Disponível em: <http://www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/pdf/1146.pdf>. Acesso em: 15/08/2016.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sinopse do censo demográfico de 2010, Sergipe. Disponível em: www.censo2010.ibge.gov.br . Acessado em: 21/08/2016.

CARMO EH. Diarreia e rotavírus. *Rev Saúde Pública [periódico na Internet]* 2004. 38(6): [p.6]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v38n6/14.pdf> Acesso em: 15/08/2016.

COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGÍA. Gastroenteritis por rotavirus y su prevención. *Arch Argent Pediatr [periódico na Internet]* 2006; 104(6) [p.6]. Disponível em: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/v104n6a12.pdf> Acesso em: 14/08/2016.

COOK SM, GLASS RI, LEBARON CW, HO MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull WHO* 1990; 68: 171-7.

DE OLIVEIRA LH, GIGLIO N, CIAPPONI A, GARCIA MS, KUPERMAN M, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine* 31 Suppl 3: C99–108. 2013.

DENNEHY PH. Rotavirus vaccines: An Update. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 25, p. 839-840, 2007.

DEY A, WANG H, MENZIES R, MACARTNEY K. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program. *Med J Aust* vol. 197, p. 453–457, 2012.

FRANCO MA, ANGEL J, GREENBERG HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*, v.24, p.2718-2731, 2006.

GILIO AE. Manual de imunizações: Centro de Imunizações Hospital Israelita Albert Einstein. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

GLASS RI, BRESEE JS, TURCIOS R, FISCHER TK, PARASHAR UD, STEELE AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *The Journal of Infectious Disease, American*, v. 192, n. 1, p. 160-166, 2005.

GLASS RI, PARASHAR UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med*, v.354, p. 75-7, 2006.

GONZÁLEZ R, SALAS-MARONSKY H, BALEBONA E, MARTÍNEZ JR, SERRANO N, PÉREZ-SCHAEL I. Estudio epidemiológico y clínico de las diarreas por rotavirus en niños menores de 5 años atendidos en centros asistenciales del estado Miranda-Venezuela. *Invest Clin*; 2008; 49(4): [p.6]. Disponível em: <http://www.scielo.org/ve/pdf/ic/v49n4/art05.pdf> Acesso em: 14/08/2016.

GURGEL, R.Q.; BOHLAND, A.K.; VIEIRA, S.C.; OLIVEIRA, B.M.; FONTES, P.B.; BARROS, B.F. ET AL. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology*, v. 137, n.6, p. 1970-1975, 2009

GRAY, J., VESIKARI T., VAN DAMME, P., GIAQUINTO, C., MRUKOWICZ, J., GUARINO, A., DAGAN, R., SZAJEWSKA, H. Rotavirus. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. v.46, n. 2, p. S24-S31, 2008.

GRIMWOOD K, LAMBERT SB, MILNE RJ. Rotavirus infections and vaccines: burden of illness and potential impact of vaccination. *Pediatr drugs*, v. 12, p. 235–236, 2010.

KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM. Rotaviruses. In: Field BN et al, eds. *Virology*, 3TM ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; p.1657-708, 1996.

KAPIKIAN AZ, HOSHINO Y, CHANOCK RM. Rotaviruses. In *Fields Virology*, Knipe DM, Howley RM, Griffin DE, et al. (eds). Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia; p. 1787–1825, 2001

LIPRANDI F, GERDER M, BASTIDAS Z, et al. A novel type of VP4 carried by a porcine rotavirus strain. *Virology*; p. 315: 373–380, 2003.

LIU L, JOHNSON HL, COUSENS S, PERIN J, SCOTT S, LAWN JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832):2151–61. Epub 2012/05/15. doi: S0140-6736(12)60560-1 [pii] doi: 10.1016/S0140-6736(12) 60560-1 PMID: 22579125

HARRISON *Medicina Interna*, 18^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 1 v.

MARTELLA V, CIARLET M, CAMARDA A, et al. Molecular characterization of the VP4, VP6, VP7, and NSP4 genes of lapine rotaviruses identified in Italy: emergence of a novel VP4 genotype. *Virology*; p. 314:358–370, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Vigilância Epidemiológica Ampliada das Doenças Diarreicas Agudas Causadas por Rotavírus. 2005. Brasília: MS. Disponível em <<http://www.portal.saude.gov.br>> Acesso em: 15/08/2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico – Doença Diarréica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano – VORH, 2006. [Documento na Internet]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/> Acesso em: 16/08/2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde- 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf Acesso em 19/08/2016.

MOLINARO, E.M.; CAPUTO, L.F.G.; AMENDOEIRA, M.R.R. Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. Rio de Janeiro: EPSJV: IOC; 2010.p.200-202. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/media/vol_2%5B1%5D.pdf >. Acesso em: 19/08/2016

NIETO GUEVARA J, LÓPEZ O, GONZÁLEZ G. Impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en la hospitalización por gastroenteritis aguda grave en el Hospital del Niño de la Ciudad de Panamá. Rev Panam Salud Publica; v. 24(3), p.6, 2008. Disponível em <http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v24n3/a05v24n3.pdf> Acesso em 15/08/2016.

OLIVEIRA CS, LINHARES AC. Rotavírus: aspectos clínicos e prevenção. ARTIGO DE REVISÃO Jornal de Pediatria. (1999). Jornal de Pediatria, 75(1).

PARASHAR UD, HUMMELMAN EG, BRESEE JS, MILLER MA, GLASS RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. 2003. Emerg.Infect. Dis. 9: 565-572.

PARASHAR UD, GIBSON CJ et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. 2006. Emerg Infect Dis 12(2): 304-6

PARASHAR UD, BURTON A, LANATA C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. 2009. J. Infect. Dis. 200: S9-15.

PAYNE DC, BOOM JA, STAAT MA, EDWARDS KM, SZILAGVI PG, et al. (2013) Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children ,5 years of age, 2009–2011. Clin Infect Dis 57: 13–20.

PEREIRA HG, LINHARES AC, CANDEIAS JAN, GASS RI. National laboratory surveillance of viral agents of gastroenteritis in Brazil. Bull PAHO 1993; 27: 224-33.

RÁCZ ML, MUNFORD V, CASTILHO JG, RESQUE HR. Gastroenterites virais. In: Trabulsi LR, Alterthum F, editores. Microbiologia. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.

RUIZ-PALACIOS GM, PEREZ-SACHAEL I, et al. "Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.". N Engl J Med, 2006. 354(1): 11-22.

SALVADOR, P.T.C.O.; ALMEIDA, T.J.; ALVES, K.Y.A.; DANTAS, C.N. A rotavirose e a vacina oral de rotavírus humano no cenário Brasileiro: revisão integrativa da literatura. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro; v. 16, n. 2, p. 567-574, 2011.

SANTOS N, HOSHINO Y. Global distribution of rotavirus serotypes / genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Reviews in Medical Virology*, (October 2004), 29–56. <http://doi.org/10.1002/rmv.448>

SANTOS NS, DE O. VILLELA, MT; WIGG MD. *Introdução a virologia humana*, 2ª edição; Editora Guanabara. Rio de Janeiro, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBI). Informe Rotavírus 2006 [periódico na Internet] 2006 [cerca de 4p.]. Disponível em: http://sbim.org.br/sbim_info_rotavirus.pdf. Acesso em: 15/08/2016.

VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P, DAMME PV, SANTOSHAM M, RODRIGUEZ Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.*, v.354, p.23-33, 2006.

VESIKARI T, UHARI M, RENKO M, HEMMING M, SALMINEN M, et al. Impact and Effectiveness of RotaTeq(R) Vaccine Based on 3 Years of Surveillance Following Introduction of a Rotavirus Immunization Program in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 32: 1365–1373. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *The world health report 1995: Bridging the Gaps*. Geneva: World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Rotavirus Epidemiological Record*, n. 32, p. 285-296, 2007.

3. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Escopo e política

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz é uma revista multidisciplinar que publica pesquisas originais relativas aos campos da medicina tropical (incluindo patologia, epidemiologia de campo e estudos clínicos), parasitologia médica e veterinária (protozoologia, helmintologia, entomologia e malacologia) e microbiologia médica (virologia, bacteriologia e micologia). A revista aceita, especialmente, pesquisas básicas e aplicadas em bioquímica, imunologia, biologia molecular e celular, fisiologia, farmacologia e genética relacionada a essas áreas. Comunicações breves são também consideradas. Artigos de revisão somente através de convite. A revista publica oito números regulares, constituindo um por ano. Ocasionalmente, trabalhos apresentados em simpósios ou congressos são publicados como suplementos.

Os artigos apresentados devem ser escritos em inglês. Inglês de baixa qualidade é a principal causa de atraso na publicação; então, sugerimos aos autores que tenham inglês como língua estrangeira submeterem seus manuscritos à verificação de alguém com o inglês como língua nativa e, preferencialmente, seja um cientista da área.

A submissão de um manuscrito às Memórias requer que este não tenha sido publicado anteriormente (exceto na forma de resumo) e que não esteja sendo considerado para publicação por outra revista. A veracidade das informações e das citações bibliográficas é de responsabilidade exclusiva dos autores.

Os manuscritos serão analisados por pelo menos dois pareceristas; a aprovação dos trabalhos será baseada no conteúdo científico e na apresentação do material.

Somente serão aceitas submissões eletrônicas dos artigos no seguinte link:
<http://mc04.manuscriptcentral.com/mioc-scielo>

Com este serviço, você poderá submeter manuscritos e verificar o conteúdo de sua submissão. Os arquivos eletrônicos serão usados para avaliação editorial e arbitragem online. Além disso, a decisão editorial do manuscrito será comunicada diretamente a você.

Usando o serviço de submissão eletrônica, você vai garantir rapidez e segurança no envio de seu manuscrito e agilizar o processo de avaliação.

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz é uma revista de acesso aberto e não cobra taxas para a submissão e avaliação de artigos.

Produtos naturais

Enfatizamos que artigos sobre Produtos Naturais e Investigações farmacológicas devem satisfazer os seguintes requisitos.

Qualquer extrato natural, fração ou composto deve ser totalmente caracterizado e a informação relacionada a origem, localização e período/ano que foi coletado, deve ser fornecida. Especialmente, o extrato em estudo, deve ser fracionado e as substâncias ativas deste produto natural devem ser identificadas.

Técnicas de isolamento e purificação devem ser descritas em detalhes.

Autores devem declarar em seus artigos que o material em estudo é livre de endotoxinas.

Ensaio de Citotoxicidade com células normais devem ser apresentados

Materiais de plantas (assim como de outros organismos) devem ser devidamente identificados. O nome científico deve aparecer (em itálico), o autor deste nome e o nome de família devem ser fornecidos; mencionar quem identificou o material. O manuscrito deve incluir referências aos espécimes da planta (depositada em herbário regional) ou ao material examinado;

Artigos que tratam de vigilância biológica de séries de extratos descaracterizados de plantas ou outros organismos não serão considerados para publicação nas Memórias.

Investigações farmacológicas de extratos requerem detalhamento na caracterização do extrato. O perfil cromatográfico (e.g., HPLC com de sinais identificados) deve ser realizado, ou a informação qualitativa e quantitativa em componentes ativos e típicos deve ser fornecida;

Artigos meramente descritivos não serão aceitos. As Memórias só consideram manuscritos em que conclusões são baseadas em estatísticas adequadas. Em cada caso os controles positivos (substâncias ativas de referência) devem ser utilizados e a dependência da dose/atividade devem ser demonstrada;

Qualquer estudo envolvendo indivíduos deve ser apresentado Aprovação do Conselho de Ética Institucional. Número de protocolo deve ser informado;

Trabalhos experimentais com animais, referências devem ser feitas aos princípios de cuidados com os animais de laboratório ou regulamentos semelhantes e a aprovação do comitê de ética local;

Estudos que envolvem plantas da Biodiversidade brasileira devem ter autorização para acesso a recursos genéticos, e se for o caso, acesso também a associação de conhecimento tradicional. O número da autorização deve ser informado.

Submissão de Sequencias

Informações sobre sequencias genéticas relatadas no manuscrito, devem ter seu número de acesso GeneBank mencionadas no manuscrito.

O manuscrito deve ser preparado de acordo com as instruções aos autores.

Os autores que submetem um manuscrito à apreciação compreendem que, se aceito para publicação, transferem o direito exclusivo do manuscrito às Memórias, incluindo o de reprodução em todas as formas e meios de comunicação. A revista não recusará aos autores solicitação razoável de permissão para reproduzir qualquer contribuição.

No caso de ensaios clínicos a obrigatoriedade de informar o número do registro na Plataforma REBEC.

Informamos que os trabalhos submetidos às Memórias são encaminhados a uma triagem para detecção de Plágio através do uso de um software. Ferramenta utilizada na prevenção de plágio profissional e outras formas de má conduta acadêmica.

Todos os autores devem assegurar e garantir que as pesquisas relatadas não são resultados de má conduta tais como dados produzidos, falsificação, plágio ou duplicidade. No caso de confirmação de má conduta na pesquisa, emitiremos uma notificação de retratação para corrigir o registro científico. Favor consultar o Singapore Statement em: <http://www.singaporestatement.org/statement.html>.

Todos os estudos que envolvem seres humanos de ter a aprovação do Conselho de Ética Institucional. Número do Protocolo deve ser fornecido.

Trabalhos que envolvem animais experimentais devem fazer referência aos princípios de cuidados com animais de laboratório, ou regulamentos semelhantes e aprovação do comitê de ética local.

Manuscritos submetidos as Memórias serão submetidos a revisão de Inglês “Premium Editing” pela empresa Ameican Journal Experts que propõem sugestões.

Declaração de que os dados/resultados do manuscrito não são plágio e não foram publicados em qualquer outro meio previamente.

Para maiores informações sobre o formato e o estilo da revista, favor consultar um número recente da Revista ou consultar a home-page (<http://memorias.ioc.fiocruz.br/>) ou entrar em contato com a Editoria Científica pelos telefones (+55-21-2562.1222), ou e-mail (memorias@fiocruz.br / memorias@ioc.fiocruz.br)

Formato e estilo

O manuscrito deve ser preparado em um software para edição de textos, em espaço duplo, fonte 12, paginado, figuras legendadas e referências. As margens devem ser de pelo menos 3 cm. As figuras deverão vir na extensão tiff, com resolução mínima de 300 dpi. Tabelas e legendas de figuras devem ser submetidas juntas em único arquivo. Somente figuras deverão ser encaminhadas como arquivo suplementar.

O MANUSCRITO DEVE SER ORGANIZADO NA SEGUINTE ORDEM:

Título resumido: com até 40 caracteres (letras e espaços)

Título: com até 250 caracteres

Autores: sem títulos ou graduações

Afiliação institucional: nome do autor, seção, departamento, laboratório, instituição e localização geográfica (cidade, estado e país); endereço completo somente do autor correspondente.

Resumo: com até 200 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves). Deve enfatizar novos e importantes aspectos do estudo ou observações.

Palavras-chave: devem ser fornecidos de 3 a 6 termos, de acordo com a lista Medical Subject Headings (Mesh) do Index Medicus.

Fonte de financiamento: Indicar as fontes de apoio financeiro e a mudança de endereço.

Introdução: deve determinar o propósito do estudo, oferecer um breve resumo (e não uma revisão de literatura) dos trabalhos anteriores relevantes, além de especificar quais novos avanços foram alcançados através da pesquisa. A introdução não deve incluir dados ou conclusões do trabalho em referência.

Materiais e Métodos: deve oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo seja repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas bastam ser referenciadas.

Ética: ao descrever experimentos relacionados a temas humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos humanos (institucional ou regional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Ao relatar experimentos em animais, indicar se diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais ou qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório foram seguidas.

Resultados: devem oferecer uma descrição concisa das novas descobertas, com o mínimo julgamento pessoal. Não repetir no texto todos os dados contidos em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve limitar-se ao significado de novas informações e relacionar as novas descobertas ao conhecimento existente. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

Agradecimentos: devem ser breves e concisos e se restringir ao absolutamente necessário.

Referências: devem ser precisas. Somente as citações que aparecem no texto devem ser referenciadas. Trabalhos não publicados, a não ser os já aceitos para publicação, não devem ser citados. Trabalhos aceitos para publicação devem ser citados como "in press"; nesse caso, uma carta de aceitação da revista deverá ser fornecida. Dados não publicados devem ser citados somente no texto como "unpublished observations"; nesse caso, uma carta com a permissão do autor deve ser fornecida. As referências ao final do manuscrito devem ser organizadas em ordem alfabética, de acordo com o sobrenome do primeiro autor.

NO TEXTO USE O SOBRENOME DOS AUTORES E A DATA:

Lutz (1910) ou (Lutz 1910)

Com dois autores, é:

(Lutz & Neiva 1912) ou Lutz and Neiva (1912)

Quando há mais de dois autores, somente o primeiro é mencionado:

Lutz et al. (1910) ou (Lutz et al. 1910).

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. Consultar: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ao final do trabalho, use os seguintes estilos de referências:

REVISTAS

1. Artigo de periódico padrão

1.1. Impresso

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL 2002. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 25: 284-287.

1.2. On line

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL 2002. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 25: e12140307.

1.3. DOI

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK 2009. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* doi: 10.1136/bmj.a2752.

2. Organização como autor

Diabetes Prevention Program Research Group 2002. Hypertension, insulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 40: 679-686.

3. Autores pessoais e organização como autor

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group 2003. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 169: 2257-2261.

4. Volume com suplemento

Geraud G, Spierings EL, Keywood C 2002. Tolerability and safety of frovatriptan with short and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 42 (Suppl. 2): S93-S99.

5. Artigo com errata publicada

Malinowski JM, Bolesta S 2000. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 22: 1151-1168. Erratum in *Clin Ther* 2001 23: 309.

6. Artigo publicado eletronicamente antes da versão impressa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK 2002. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood* Nov 15 100: 3828-3831. Epub 2002 Jul 5.

LIVROS E OUTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor pessoal

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA 2002. *Medical microbiology*, 4th ed., Mosby, St. Louis, 255 pp.

2. Capítulo em um livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM 2002. Chromosome alterations in human solid tumors. In B Vogelstein, KW Kinzler (eds.), *The genetic basis of human cancer*, McGraw-Hill, New York, p. 93-113.

3. Anais de Conferências

Harnden P, Joffe JK, Jones WG 2002. Germ cell tumours. *Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*, 2001 Sep 13-15, Leeds, UK, Springer, New York, 102 pp.

4. Dissertação e Tese

Borkowski MM 2002. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans, PhD Thesis, Central Michigan University, Michigan, 78 pp.

MATERIAIS NÃO PUBLICADOS

1. No prelo

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M 2002. Signature of balancing selection in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, in press.

2. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB 2002. Anderson's electronic atlas of haematology [CD-ROM]. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

3. Artigo de periódico na Internet

Abood S 2002. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet] [cited 2002 Aug 12] 102. Available from: nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle.

ILUSTRAÇÕES

figuras e tabelas devem ser compreensíveis sem a necessidade de referência ao texto.

Figuras: as fotografias devem ser bem nítidas, com alto contraste, ampliadas em preto e branco em papel brilhante, se apresentadas lâminas, as figuras devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As escalas devem ser indicadas por uma linha ou barra na figura, e referenciadas, se necessário, na legenda (por exemplo, bar = 1 mm etc.). Lâminas e gráficos devem ajustar-se tanto em uma coluna (8 cm) como na largura completa (16.5 cm) da página, e devem ser menores que a página para permitir a inclusão da legenda. As letras e números nas figuras devem ter tamanho legível após a redução ou a impressão. Ilustrações coloridas somente podem ser aceitas se os autores assumirem os custos. Como uma fotografia colorida ilustra a capa de cada fascículo de Memórias, os autores são convidados a submeter para consideração da revista ilustrações com legendas de seus manuscritos que poderão vir a ilustrar a capa.

Tabelas devem complementar, e não duplicar, o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos romanos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela, com quaisquer explicações ou notas (identificadas com letras a, b, c etc.) colocadas abaixo.

OUTROS FORMATOS E ESTILOS DE ARTIGOS

Notas Técnicas: Notas Técnicas devem comunicar sucintamente novas técnicas individuais ou avanços técnicos originais. A nota inteira deve ocupar no máximo três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas (que significa em torno de 10 laudas em espaço duplo). O texto não deve ser dividido em seções. Assim, o estado da arte deve ser muito brevemente apresentado e resultados devem ser ligeiramente apresentados e discutidos ao mesmo tempo. Tabelas e figuras complementares poderão ser publicadas como dados complementares. Referências devem ser limitadas às essenciais e citadas no final da nota, com o mesmo formato, como em artigos completos. Devem ser apresentados um resumo breve e três palavras-chave.

Comunicações breves: devem ser breves e diretas. Seu objetivo é comunicar com rapidez resultados ou técnicas particulares. As comunicações não devem ocupar mais do que três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas. Não devem conter referências em excesso. As referências devem ser citadas no final do texto, com o mesmo formato usado em artigos completos. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentados.

Formato alternativo: os manuscritos podem ser submetidos seguindo os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produzidos pelo International Committee of Medical Journal Editors, também conhecidos como Vancouver Style. Nesse caso, os autores devem seguir as diretrizes da quinta edição (*Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 36-47, ou no website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq/htm>), sendo responsáveis por modificar o manuscrito onde diferir das instruções aqui apresentadas, se o manuscrito for aceito para publicação. Os autores também deverão seguir os Uniform Requirements para quaisquer outras diretrizes omitidas nestas instruções.

No caso de ensaios clínicos, é obrigatório informar o número de inscrição da plataforma REBEC

Os autores também devem fornecer uma declaração de que os dados/resultados do manuscrito não são plágio e não foram publicados anteriormente.

Uma vez que um trabalho seja aceito para publicação, os autores devem enviar:

1. uma declaração de affidavit fornecida pela produção editorial da revista e assinada por todos os autores. Autores de diferentes países ou instituições podem assinar em diferentes folhas que contenham a mesma declaração;

2. uma declaração de copyright fornecida pela produção editorial da revista, assinada pelo autor correspondente;

3. Taxas: a revista não cobra taxas para publicação;

4. Provas: serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar para a Produção Editorial na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

ARTIGO ORIGINAL

Efetividade das vacinas contra rotavírus contra infecções, hospitalizações e diarreia grave.

Rafaela Gomes dos Santos¹, Victor Santana Santos², Ricardo Queiroz Gurgel³

¹Graduanda em Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS

²Mestre em Biologia Parasitária pela Universidade Federal de Sergipe – UFS

³Professor doutor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS

Financiamento

Este estudo não teve nenhuma fonte de financiamento

Conflitos de interesse

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Correspondência

Ricardo Queiroz Gurgel

Rua Cláudio Batista s/n, CEP: 49060-108.

Aracaju – Sergipe

E-mail: ricardoqgurgel@gmail.com

RESUMO

Introdução: Diarreia é a segunda causa de morte em crianças menores de 5 anos e a causa mais importante é a infecção por rotavírus. Esse estudo tem como objetivo descrever a efetividade das vacinas contra o rotavírus com relação a infecção, hospitalizações e diarreia severa associadas ao rotavírus em crianças da América Latina após a introdução das vacinas.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise com estudos publicados na América Latina entre janeiro de 2006 e setembro de 2014.

Resultados: Foram identificadas 4.890 publicações que após processo de exclusão por critérios de elegibilidade, 20 artigos foram incluídos na meta-análise de efetividade contra infecção e 9 artigos foram incluídos no estudo da efetividade das vacinas contra hospitalizações e diarreia grave. A efetividade da vacina foi de 53% (95% CI 46-60) contra infecção por rotavírus, 73% (95 % CI, 66–78) contra hospitalizações e 74 % (95 % CI, 68.0–78.0) contra diarreia severa. Não houve diferença significativa entre as duas vacinas.

Conclusão: As vacinas contra rotavírus são efetivas em prevenir a infecção por rotavírus, diarreia grave e hospitalizações associadas ao rotavírus em crianças da América Latina e sua proteção é similar.

Palavras-chave: Rotavírus, Vacina contra rotavírus, Efetividade da vacina rotavírus, América Latina, Meta-análise

ABSTRACT

Background: Diarrhea is the second leading cause of death in children under five years old and the most important cause is infection by rotavirus. This study aims to describe the effectiveness of rotavirus vaccines regarding infection, hospitalizations and severe diarrhea associated with rotavirus in children in Latin America after the introduction of vaccines.

Methods: We performed a systematic review and meta-analysis of published studies in Latin America between January 2006 and September 2014.

Results: We identified 4890 publications and after the process of exclusion for eligibility criteria, 20 articles were included in the meta-analysis of effectiveness against infection and 9 articles were included in the study of the effectiveness of vaccines hospitalizations and severe diarrhea. The effectiveness of the vaccine was 53% (95% CI 46-60) against rotavirus infection, 73% (95% CI, 66-78) against hospitalizations and 74% (95% CI, 68.0-78.0) against severe diarrhea. There was no significant difference between the two vaccines.

Conclusions: Rotavirus vaccines are effective in preventing rotavirus infection, severe diarrhea and hospitalizations associated with rotavirus in children from Latin America and its protection is similar.

Keywords: Rotavirus, Rotavirus vaccines, Rotavirus vaccine effectiveness, Latin America, Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

Diarreia é a segunda causa de mortes em crianças menores de 5 anos de idade em vários países em todo o mundo, em especial nos países de média e baixa renda. Estima-se que 1,3 milhões de mortes ocorram por esta causa em todo o mundo a cada ano (Boschi-Pinto et al. 2008), sendo que 80% delas são reportadas em países em desenvolvimento. A diarreia aguda ainda é uma das mais importantes causas de internação hospitalar (Nieto et al. 2008), e os rotavírus são apontados como a causa mais frequente de desidratação e diarreia grave nessas crianças (Parashar et al. 2003; Parashar et al. 2006) principalmente em lactentes e crianças pré-escolares (Parashar et al. 2009); o que contribui para a elevada morbidade hospitalar e mortalidade (Carmo 2006).

O controle da doença causada pelo rotavírus não pode ser obtido apenas com melhoria das condições sanitárias e da qualidade da água, de maneira que as vacinas contra este agente desempenham importante papel no controle da diarreia aguda na infância, sendo reconhecida como uma medida preventiva capaz de diminuir significativamente a incidência dos episódios graves ocasionados pelo rotavírus (González et al. 2008).

Em 2006, foram disponibilizadas duas vacinas contra o rotavírus, a vacina monovalente (RV1 / Rotarix®; G1P[8]), derivada de uma cepa humana atenuada, e a vacina pentavalente (RV5 / Rotateq®; G1, G2, G3, G4, P[8]), baseada em uma linhagem de rotavírus que infecta bovinos além de recombinantes de humanos e bovinos.

O Brasil, juntamente com alguns poucos países latino-americanos (México, Venezuela, El Salvador), foi pioneiro na introdução da vacina monovalente de vírus vivo atenuado no mundo. Em 2006, 14 países e um território da América Latina introduziram a vacina contra o rotavírus em seus programas nacionais de imunização.

Segundo estudos, um dos aspectos de maior importância em termos de saúde pública foi a magnitude da redução das hospitalizações por diarreia associada a qualquer causa. Na

América Latina, a vacinação com Rotarix® reduziu as hospitalizações por diarreia em crianças com idade inferior a um ano em 42%, e essa redução pode implicar também na diminuição da mortalidade (Glass et al. 2005). Dados confirmam assim que a vacina está associada com uma redução significativa em hospitalizações e que estas reduções foram maiores em estados onde a diarreia foi um problema significativo de saúde pública (Gurgel et al. 2014).

Diante da experiência acumulada pelos países latino-americanos com a introdução das vacinas contra rotavírus, foi conduzida uma revisão sistemática e meta-análise para descrever a efetividade das vacinas (EV) contra rotavírus contra infecções por rotavírus, hospitalizações e diarreia grave após a introdução das vacinas nestes países.

MÉTODOS

Estratégia de busca e critérios de seleção

Foi realizada uma revisão sistemática através do PubMed, da Literatura em Ciências da Saúde Latino-Americana e do Caribe (LILACS) e da base de dados do SCOPUS para identificar estudos publicados entre janeiro de 2006 e setembro de 2014 em português, espanhol e inglês. As publicações foram identificadas utilizando os termos de pesquisa "rotavírus", "infecção por rotavírus" e "vacina contra o rotavírus" e termos relacionados. Dois revisores independentes selecionaram os artigos por título e resumo por relevância. Artigos considerados de material original foram obtidos e avaliados detalhadamente.

Para avaliar a efetividade da vacina contra o rotavírus, incluímos todos os estudos observacionais conduzidos na América Latina (AL) que incluíram crianças menores de 12 anos com sintomas de gastroenterite aguda e que tinham realizado o Imunoensaio de Enzima (EIA) ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) para a identificação de rotavírus. Os mesmos documentos que foram incluídos para a descrição dos genótipos são os que eles

tinham usado para a Reação da Transcriptase Reversa, seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR).

Foram excluídos ensaios clínicos, artigos sem frequências ou porcentagens de crianças positivas para o rotavírus, aqueles incluindo crianças com diarreia persistente (> 2 semanas de duração), infecções nosocomiais, infecções por rotavírus B e C e aqueles limitados a surtos. Foram excluídos os estudos realizados antes da introdução da vacina contra o rotavírus.

Extração de dados

As informações extraídas dos estudos incluem autor, título, revista, ano de publicação, país, datas de início e de fim, desenho do estudo, tamanho da amostra, número de amostras de rotavírus-positivos e negativos (total e por estado vacinal), faixa etária dos participantes, cenário do estudo (hospital, ambulatório ou comunidade), tipo de vacina, cobertura da vacina contra o rotavírus, a incidência do rotavírus, genótipos identificados e frequência. As amostras de fezes com rotavírus e outros agentes patogênicos foram consideradas rotavírus-positivas. Nem todos os estudos relataram todas as variáveis e os percentuais foram calculados utilizando o número de estudos que relataram cada variável como denominador. Para avaliar a eficácia da vacina, extraímos o número de crianças vacinadas e não vacinadas que tiveram rotavírus.

Avaliação do risco de viés e de estudo de qualidade

Os riscos de vieses e a qualidade do estudo foram avaliados por dois revisores independentes, utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos observacionais. A pontuação NOS varia de 0 a 9. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Análise Estatística

Efetividade da vacina

O odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC) foram calculados para todos os estudos. O OR foi definido como a probabilidade de infecção por rotavírus confirmado em laboratório em pacientes vacinados dividido pela probabilidade de infecção por rotavírus confirmada laboratorialmente nos controles não vacinados. Nós expressamos a efetividade das vacinas como a redução do OR usando a fórmula $[100\% \times (1-OR)]$. O OR foi considerado adequado nesta análise conforme o nível da linha de base de infecção por rotavírus foi baixo e a diferença entre o OR e a relação de risco é improvável que seja importante quando o risco da linha de base é inferior a 30% (Prasad et al. 2008).

A análise foi realizada utilizando o modelo de efeitos aleatórios DerSimonian e Laird (Borenstein et al. 2011) e utilizado Forest para apresentar o OR e IC95% juntos. Cada estudo foi representado por um quadrado na trama, proporcional ao peso do estudo na meta-análise. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. A heterogeneidade foi investigada através do teste de Cochran Q utilizando um ponto de corte de 10% de significância (Cochran 1954) e quantificado usando o índice de I^2 $[100\% \times (Q-DF) / Q]$ (Higgins & Thompson 2002).

O teste de L'Abbé foi utilizado para demonstrar a dispersão dos resultados de estudos individuais (Song 1999) representando graficamente as estimativas observadas no grupo de vacinados contra o rotavírus e as observadas no grupo controle. Outras fontes potenciais de heterogeneidade foram exploradas, comparando os resultados agrupados de acordo com o estudo em nível de características e usando meta-regressão para avaliar a significância das diferenças. As características exploradas foram a qualidade do estudo (alta versus baixa qualidade), renda (países de baixa renda versus países de renda média/alta), a vacina (RV1 versus RV5).

O índice R^2 foi utilizado para quantificar a proporção da variância explicada pelas covariáveis (Higgins & Thompson 2002). Os pressupostos de normalidade, independência e homogeneidade de resíduos foram verificados usando parcelas de diagnóstico. Vieses de publicação foram avaliados usando parcelas de estimativas individuais em unidades log contra o padrão de testes de erro e regressão que foram realizadas para analisar a assimetria da trama.

RESULTADOS

A estratégia de pesquisa identificou 4809 publicações. Após processo de exclusão de títulos e resumos de artigos, 159 artigos foram completamente elegíveis. Destes, 139 artigos foram excluídos por não reportarem rotavírus (28), serem estudos de revisão (7), não ter informação relevante (19), serem estudos com animais (2), não incluírem países da América Latina (73), não apresentarem dados (8) e serem estudos com adultos (2). Resultaram então 20 estudos incluídos na meta-análise da efetividade das vacinas contra infecção por rotavírus e 9 foram incluídos na meta-análise da efetividade das vacinas contra hospitalizações e/ou diarreia grave (Figura 1).

Dentre os 20 estudos que participaram da meta-análise, 4 foram países de alta/média renda – Argentina (Roig et al. 2013), Brasil (Gurgel et al. 2009; Gurgel et al. 2007; Carvalho-Costa et al. 2009; Correia et al. 2010; Silva et al. 2010; Borges et al. 2011; Justino et al. 2011; Vieira et al. 2011; Sandra et al. 2014), México (Yen et al. 2011) e Venezuela (Maldonado et al. 2010); 3 foram países de média/baixa renda – Bolívia (Patel et al. 2013), El Salvador (de Palma et al. 2010) e Nicarágua (Patel et al. 2009; Becker-Dreps et al. 2011; Mast et al. 2011; Bucardo et al. 2011; Patel et al. 2012; Bucardo et al. 2014). Foram 12 estudos transversais, 7 estudos de caso-controle e 1 estudo de coorte. Doze estudos foram baseados em crianças hospitalizadas, 3 estudos em crianças na comunidade e 4 em crianças hospitalizadas e da comunidade. Maiores detalhes podem ser vistos na Tabela 1.

Efetividade da vacina

Vinte estudos compuseram a meta-análise da efetividade das vacinas contra rotavírus contra infecções pelo vírus. Destes, 12.079 crianças foram vacinadas com as vacinas contra rotavírus e 2.102 (17,4%) destas crianças tiveram infecção pelo vírus. Das 3.671 crianças que não foram vacinadas, 996 (27,13%) foram rotavírus positivo, perfazendo uma efetividade contra rotavírus de 53% (IC 95% 46-60). A análise de subgrupo mostrou que a efetividade da RV1 contra infecções por rotavírus foi de 54% (IC 95% 45-62), enquanto a EV da RV5 foi de 52% (IC 95% 36-64), entretanto não houve diferença estatística significativa entre as vacinas ($p= 0.79$) (Figura 2).

A meta-análise da EV para prevenir hospitalizações por diarreia e para prevenir diarreia grave por rotavírus foi feita com base em oito (Justino et al. 2011, Patel et al. 2013; de Palma et al. 2010; Patel et al. 2009; Patel et al. 2012; Ichihara et al. 2014; Correia et al. 2010; Cotes-Cantillo et al. 2014) e sete (Justino et al. 2011; Correia et al. 2010; Patel et al. 2013; de Palma et al. 2010; Mast et al. 2011; Patel et al. 2012; Patel et al. 2009) estudos, respectivamente. No geral, a EV contra hospitalizações encontrada foi de 73% (IC 95% 66-78), sendo que a EV para a vacina monovalente foi de 77% e para a vacina pentavalente de 61%, não havendo diferença significativa de efetividade entre ambas as vacinas ($p= 0.11$). A meta-análise dos sete estudos que reportaram dados sobre a efetividade das vacinas contra diarreia grave mostrou uma EV geral de 74% (IC95% 69-78). A RV1 apresentou uma efetividade de 76% e RV5 de 72%, não havendo diferença significativa entre as duas vacinas ($P= 0.43$) (Figura 3).

DISCUSSÃO

A diarreia aguda é uma das mais importantes causas de internação hospitalar em crianças principalmente menores de 5 anos (Nieto et al. 2008), e os rotavírus são apontados

como a principal causa de desidratação e diarreia grave nessas crianças (Parashar et al. 2003; Parashar et al. 2006), necessitando frequentemente de hospitalizações em unidades de urgência. Muitas vezes novas vacinas oferecem uma oportunidade única para reduzir doenças em todo mundo, principalmente em países em desenvolvimento (como os países da América Latina), onde medidas públicas de saneamento para prevenção de doenças infecciosas ainda não atingiu o patamar ideal. As vacinas contra rotavírus foram implementadas a partir de 2006 e hoje se pode dizer que elas constituem em uma importante estratégia para prevenir hospitalizações e mortes por diarreia grave em crianças menores de 5 anos. Esta meta-análise incluiu estudos conduzidos na América Latina e avaliou a efetividade das vacinas (EV) contra rotavírus. A EV contra infecções por rotavírus foi de 53%, contra hospitalizações relacionadas ao rotavírus foi de 73% e contra diarreia grave foi de 74%. As vacinas, RV1 e RV5, tiveram uma efetividade semelhante para todos os critérios avaliados.

Ensaio clínico realizados para avaliar as vacinas contra rotavírus em termos de episódios de diarreia grave e hospitalizações incluem um grande número de crianças de países de média e alta renda da América do Norte, América Latina e Europa (Ruiz-Palacios et al. 2006; Vesikari et al. 2006). Estes mostraram que a EV contra diarreia grave variou de 85% a 98% e contra hospitalização associada ao rotavírus variou de 85% a 94%. Para todas as causas de internação por diarreia foi de apenas 39%, e a eficácia das vacinas contra infecções por rotavírus não foi relatada (Linhares et al. 2008). Nossos dados pareceram ser mais baixos do que os relatados em ensaio clínico na Europa, o qual a EV contra hospitalizações variou de 80 a 98% (Karafillakis et al. 2015). Uma alta efetividade contra hospitalizações foi vista também nos EUA (Desai et al. 2010) demonstrando 94.3% para crianças que receberam pelo menos 1 dose da vacina. Na América Latina, a vacinação com Rotarix® reduziu as hospitalizações por diarreia em crianças com idade inferior a um ano em 42%. Nos EUA e na Finlândia, a

Rotateq® reduziu internações em 63% também no primeiro ano de vida. Na América Latina, essa redução pode implicar também na diminuição da mortalidade (Gass et al. 2006).

Mrozek-Budzyn e colaboradores (Mrozek-Budzyn et al. 2016) mostraram que na Polônia infecção por rotavírus nos primeiros 5 anos de vida foi de 20,8% em crianças não vacinadas, enquanto ocorreu em 10,9% em crianças vacinadas por Rotarix, com uma redução de 44% do risco de infecção pelo vírus. Em estudo da Espanha (Castilla et al. 2012) mostrou efetividade de 78% para prevenir infecção e 83% para prevenir hospitalizações por rotavírus, não havendo diferença entre as vacinas. Uma meta-análise realizada por Leshem e colaboradores (Leshem et al. 2014) incluiu 15 estudos publicados no mundo mostrou que RV1 e RV5 parecem ter efeitos similares contra infecção por diversas cepas de rotavírus.

Há uma diferença na proteção da vacina em estudos de países africanos que mostraram uma baixa eficácia da vacina RV1 38% a 59%, sendo mais a efetividade mais alta na África do Sul, país mais desenvolvido da África (Cunliffe et al. 2014; Madhi et al. 2012). Isso pode ter acontecido devido ao maior índice de doença diarreica e a maior prevalência de co-infecções por outros microrganismos causadores de gastroenterites nesse continente.

O Brasil consolidou um grande avanço em 2006, ao incluir a VORH em seu calendário básico de vacinação, isso porque tal medida de proteção à saúde é reconhecida como a única capaz de diminuir significativamente a incidência dos episódios severos ocasionados pelo rotavírus (González et al. 2008). Estudo que avaliou uma serie temporal de hospitalizações (Gurgel et al. 2014) confirma que tão logo a vacina foi introduzida no Brasil houve uma redução significativa em hospitalizações e que estas reduções foram maiores em um estado onde a diarreia foi um problema significativo de saúde pública. Em Sergipe, por exemplo, foi observado uma redução de 56,7% das hospitalizações por diarreia após a introdução da vacina; enquanto que a média nacional foi de 39,2%.

Além disso, estudos tem demonstrado que a proporção de todas as mortes devido à diarreia mudou antes e depois da introdução da vacina contra o rotavírus. Não só o número de mortes por diarreia diminuiu mais rapidamente após a introdução da vacina, mas a proporção de diarreia tornou-se menor. No Brasil, a proporção de mortes atribuídas à diarreia diminuiu de 5,4% de todas as mortes em 1999 para 3,9% em 2005, e decresceu para 1,5% em 2012 (Gurgel et al. 2014).

Esta meta-análise reforça que a vacinação contra rotavírus tem diminuído as hospitalizações por gastroenterite e também a frequência de diarreia grave, que ainda é a 2ª causa de morte em crianças menores que 5 anos. Assim, além de melhorar a qualidade de vida, há também diminuição dos custos gastos em internações, como é mostrado em uma revisão sistemática em países da América Latina e Caribe (Takemoto et al. 2013).

CONCLUSÃO

A presente meta-análise demonstrou que ambas as vacinas contra rotavírus nos países da América Latina são efetivas contra infecções, hospitalizações e diarreia grave causada pelo rotavírus, sendo que não houve diferença entre a efetividade de ambas as vacinas (RV1 e RV5). No entanto, estudos de vigilância devem continuar para verificar quaisquer mudanças na efetividade das vacinas e em caso de qualquer mudança acusar a necessidade de uma nova vacina com maior efetividade.

REFERÊNCIAS

Becker-Dreps S, Paniagua M, Zambrana LE, Bucardo F, Hudgens MG, Weber DJ, et al. Rotavirus prevalence in the primary care setting in Nicaragua after universal infant rotavirus immunization. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85:957–60.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010; 1:97–111.

Borges AMT, Dias e Souza M, Fiaccadori FS, Cardoso das D de P D. Monitoring the circulation of rotavirus among children after the introduction of the Rotarix™ vaccine in Goiânia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106:499–501.

Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhea in developing countries. 2008. *Bull World Health Organ* 86:710-17

Bucardo F, Reyes Y, Svensson L, Nordgren J. Predominance of norovirus and sapovirus in Nicaragua after implementation of universal rotavirus vaccination. *PLoS One.* 2014;9:e98201.

Bucardo F, Rippinger CM, Svensson L, Patton JT. Vaccine-derived NSP2 segment in rotaviruses from vaccinated children with gastroenteritis in Nicaragua. *Infect Genet Evol.* 2012;12:1282–94.

Carmo EH. Diarreia e rotavírus. *Rev Saúde Pública* [periódico na Internet] 2004. 38(6): [p.6]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v38n6/14.pdf> Acesso em: 15/08/2016.

Carvalho-Costa FA, Araújo IT, Santos de Assis RM, Fialho AM, de Assis Martins CMM, Bóia MN, et al. Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:95–7.

Castilla, J., Beristain, X., Martínez-artola, V., Navascués, A., García, M., Álvarez, N., ... Barricarte, A. (2012). Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre , Spain. *Vaccine*, 30(3), 539–543. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.071>

Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics* 1954; 10:101.

Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FMU, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010;201:363–9.

Cotes-Cantillo K, Paternina-Caicedo A, Coronell-Rodríguez W, Alvis-Guzmán N, Parashar UD, Patel M, et al. Effectiveness of the monovalent rotavirus vaccine in Colombia: a case-control study. *Vaccine*. 2014;32:3035–40.

Cunliffe, N. A., Witte, D., Ngwira, B. M., Todd, S., Bostock, N. J., Turner, M., ... Neuzil, K. M. (2014). Europe PMC Funders Group Efficacy of human rotavirus vaccine against severe gastroenteritis in Malawian children in the first two years of life : a randomised , double-blind , placebo controlled trial, 30(0 1), 1–16. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.120.Efficacy>

de Palma O, Cruz L, Ramos H, de Baires A, Villatoro N, Pastor D, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2825.

Desai, S. N., Esposito, D. B., Shapiro, E. D., Dennehy, P. H., & Vázquez, M. (2010). Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut , USA. *Vaccine*, 28(47), 7501–7506. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.013>

Gass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med*, v.354, p. 75-7, 2006.

Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *The Journal of Infectious Disease*, American, v. 192, n. 1, p. 160-166, 2005.

González R, Salas-Maronsky H, Balebona E, Martínez JR, Serrano N, Pérez-Schael I. Estudio epidemiológico y clínico de las diarreas por rotavirus en niños menores de 5 años atendidos en centros asistenciales del estado Miranda-Venezuela. *Invest Clin*; 2008; 49(4): [p.6]. Disponível em: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v49n4/art05.pdf> . Acesso em: 14/08/2016.

Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SCF, Oliveira DMP, Fontes PB, Barros VF, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology*. 2009;137:1970–5.

Gurgel RQ, Alvarez ADJ, Rodrigues A, Ribeiro RR, Dolabella SS, et al. Incidence of Rotavirus and Circulating Genotypes in Northeast Brazil during 7 Years of National Rotavirus Vaccination. *PLoS ONE*. v.9, n.10, e110217. 2014

Gurgel RQ, Cuevas LE, Vieira SCF, Barros VCF, Fontes PB, Salustino EF, et al. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1571–3.

Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21:1539–58.

Ichihara MYT, Rodrigues LC, Teles Santos CAS, Teixeira MDGLC, de Jesus SR, Alvim De Matos SM, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine*. 2014;32:2740–7.

Justino MCA, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JDP, Abreu E, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:396–401.

Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine*. 2015;33:2097–107.

Leshem, E., Lopman, B., Glass, R., Gentsch, J., Bányai, K., Parashar, U., & Patel, M. (2014). Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis, 847–856. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70832-1](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70832-1)

Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, Sáez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008;371:1181–9.

Madhi, S. A., Kirsten, M., Louw, C., Bos, P., Aspinall, S., Bouckennooghe, A., ... Steele, A. D. (2012). Efficacy and immunogenicity of two or three dose rotavirus-vaccine regimen in South African children over two consecutive rotavirus-seasons: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 30(SUPPL. 1), 44–51. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.080>

Maldonado A, Franco MC, Blanco A, de Villalobos BL, Martínez R, Hagel I, et al. Clinical and epidemiological characteristics of rotavirus infection in children of Cumaná, Venezuela. *Invest Clin*. 2010;51(4):519–29.

Mast TC, Khawaja S, Espinoza F, Paniagua M, Palacio Del Carmen L, Cardellino A, et al. Case-control study of the effectiveness of vaccination with pentavalent rotavirus vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e209–15.

Mrozek-Budzyn, D., Kieltyka, A., Majewska, R., & Augustyniak, M. (2016). The effectiveness of rotavirus vaccine in preventing acute gastroenteritis during rotavirus seasons among Polish children. *Archives of Medical Science*, 12(3). <http://doi.org/10.5114/aoms.2016.59935>

Nieto GJ, López O, González G. Impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en la hospitalización por gastroenteritis aguda grave en el Hospital del Niño de la Ciudad de Panamá. *Rev Panam Salud Publica*; 2008. 24(3): [p.6]. Disponível em <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v24n3/a05v24n3.pdf>> Acessado em: 15/08/2016.

Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. 2009. *J. Infect. Dis.* 200: S9-15.

Parashar UD, Gibson CJ et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. 2006. *Emerg Infect Dis* 12(2): 304-6

Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 565-572.

Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA.* 2009;301:2243–51.

Patel M, Pedreira C, de Oliveira LH, Umana J, Tate J, Lopman B, et al. Duration of Protection of Pentavalent Rotavirus Vaccination in Nicaragua. *Pediatrics.* 2012;130:e365–72.

Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ.* 2013;346:f3726.

Prasad K, Jaeschke R, Wyer P, Keitz S, Guyatt G. Tips for teachers of evidence-based medicine: understanding odds ratios and their relationship to risk ratios. *J Gen Intern Med* 2008; 23:635–40.

Roig CG, Larre N, Pastene H, García Roig C, Larre N, Pastene H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of acute gastroenteritis according to their etiology (rotavirus or other) in children younger than 5 years old at a private institution in the city of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111:218–23.

Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11–22.

Sandra CA, Estevam GK, Penati M, Soares LA, Ferreira RG, Orlandi PP, et al. Detection of rotavirus in children with acute gastroenteritis in Porto Velho, Rondonia, Brazil. *Arch Virol*. 2014;159:1139–42.

Silva ML, Souza JR, Melo MMM. Rotavirus prevalence in infants and children in the public healthcare system of the state of Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:548–51.

Song F. Exploring heterogeneity in meta-analysis: is the L'Abbé plot useful? *J Clin Epidemiol* 1999; 52:725–30.

Takemoto, M. L. S., Bahia, L., Toscano, C. M., & Araujo, D. V. (2013). Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*, 31(SUPPL.3), C45–C57. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.031>

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23–33.

Vieira SCF, Gurgel RQ, Kirby A, Barreto IP, Souza LD, Oliveira OC, et al. Acute diarrhoea in a community cohort of children who received an oral rotavirus vaccine in Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106:330–4.

Yen C, Figueroa JR, Uribe ES, Del Carmen-Hernández L, Tate JE, Parashar UD, et al. Monovalent rotavirus vaccine provides protection against an emerging fully heterotypic G9P[4] rotavirus strain in Mexico. *J Infect Dis.* 2011;204:783–6.

FIGURAS E TABELAS

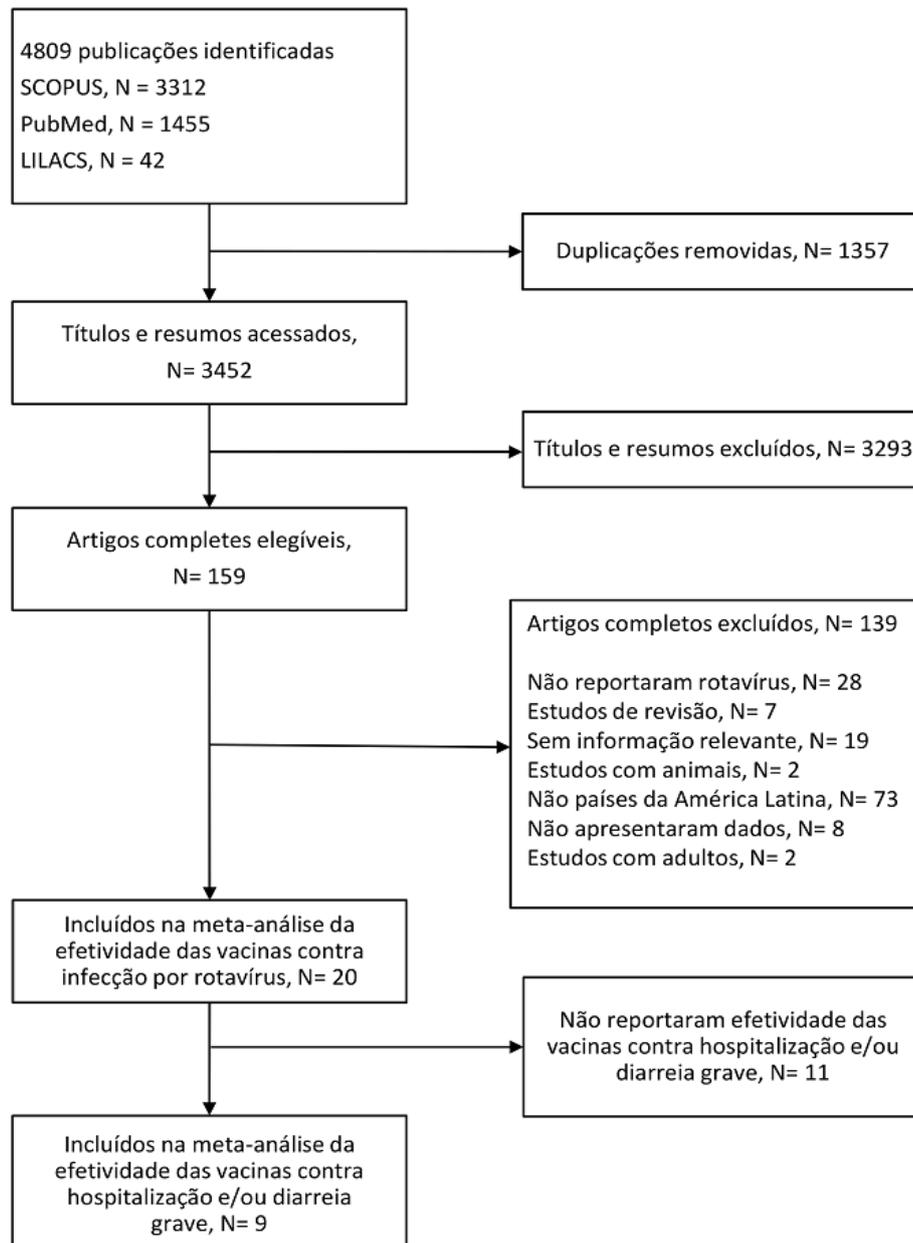


Figura 1: Diagrama de fluxo para seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

Tabela 1: Características dos artigos incluídos na meta-análise.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Local	Vacina	Amostra	RV +	NOS
Roig	2013	ARG	T	H	Ambas	275	51	9
Gurgel	2009	BRA	T	H	RV1	534	59	9
Gurgel	2007	BRA	T	H	RV1	129	21	8
Carvalho-Costa	2009	BRA	T	H	RV1	197	46	8
Correia	2010	BRA	CC	H	RV1	926	119	8
Silva	2010	BRA	T	H	RV1	171	33	4
Borges	2011	BRA	T	C	RV1	220	8	9
Justino	2011	BRA	CC	H	RV1	1391	538	7
Vieira	2011	BRA	CO	C	RV1	444	16	7
Sandra	2014	BRA	T	-	RV1	591	103	7
Yen	2011	MEX	CC	H	RV1	56	16	8
Maldonado	2010	VEN	T	H	RV1	241	47	6
Patel	2013	BOL	T	H+C	RV1	2318	400	7
de Palma	2010	SLV	CC	H+C	RV1	2061	323	6
Patel	2009	NIC	CC	H	RV5	1615	285	6
Becker-Dreps	2011	NIC	T	C	RV5	392	14	9
Mast	2011	NIC	CC	H+C	RV5	6174	1082	7
Bucardo	2012	NIC	T	H	RV5	107	18	9
Patel	2012	NIC	CC	H	RV5	11573	1016	6
Bucardo	2014	NIC	T	H+C	RV5	330	25	8

T= Transveral; CC= Caso-Controlle; CO= Coorte; H= Hospital; C= Comunidade; RV1= Rotarix; RV5= Rotateq; RV+ = rotavírus positivo; NOS= Escala de Newcastle-Ottawa

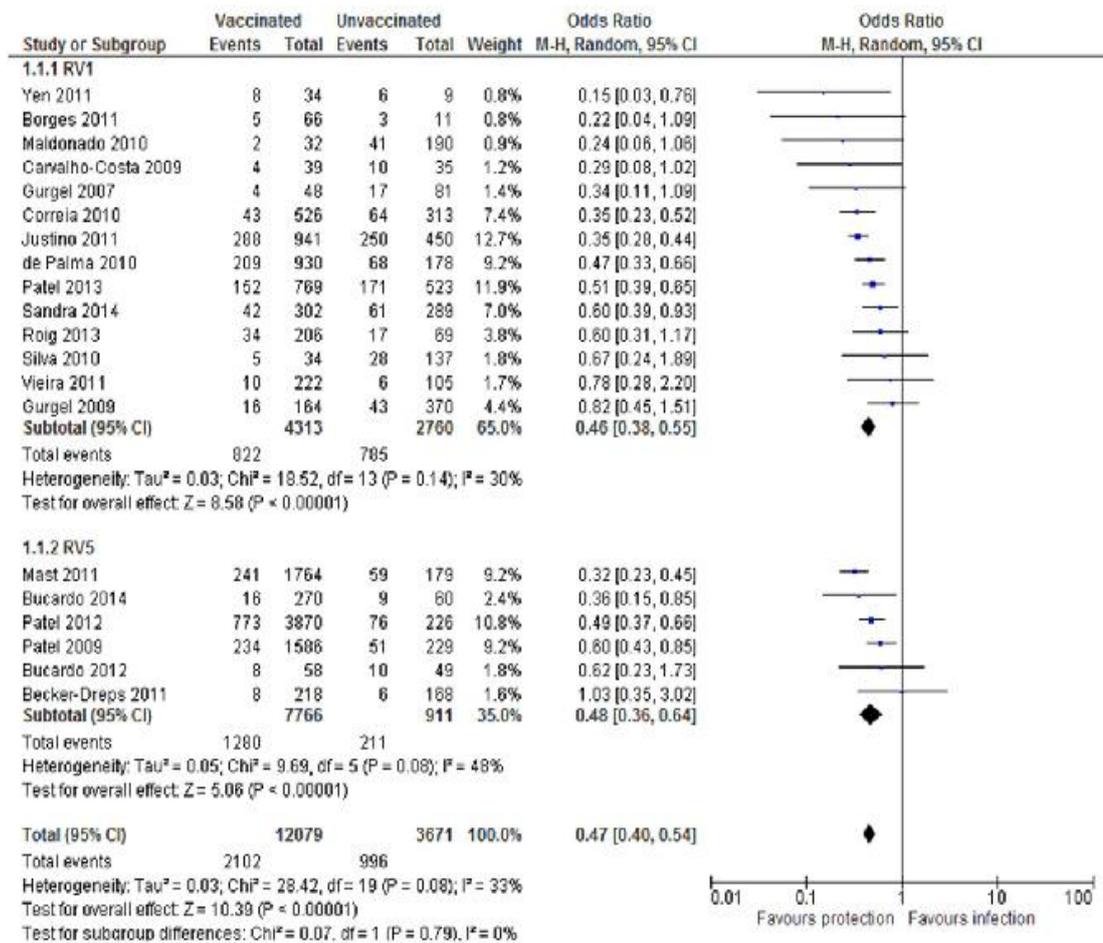


Figura 2: Efetividade das vacinas contra infecção por rotavírus.

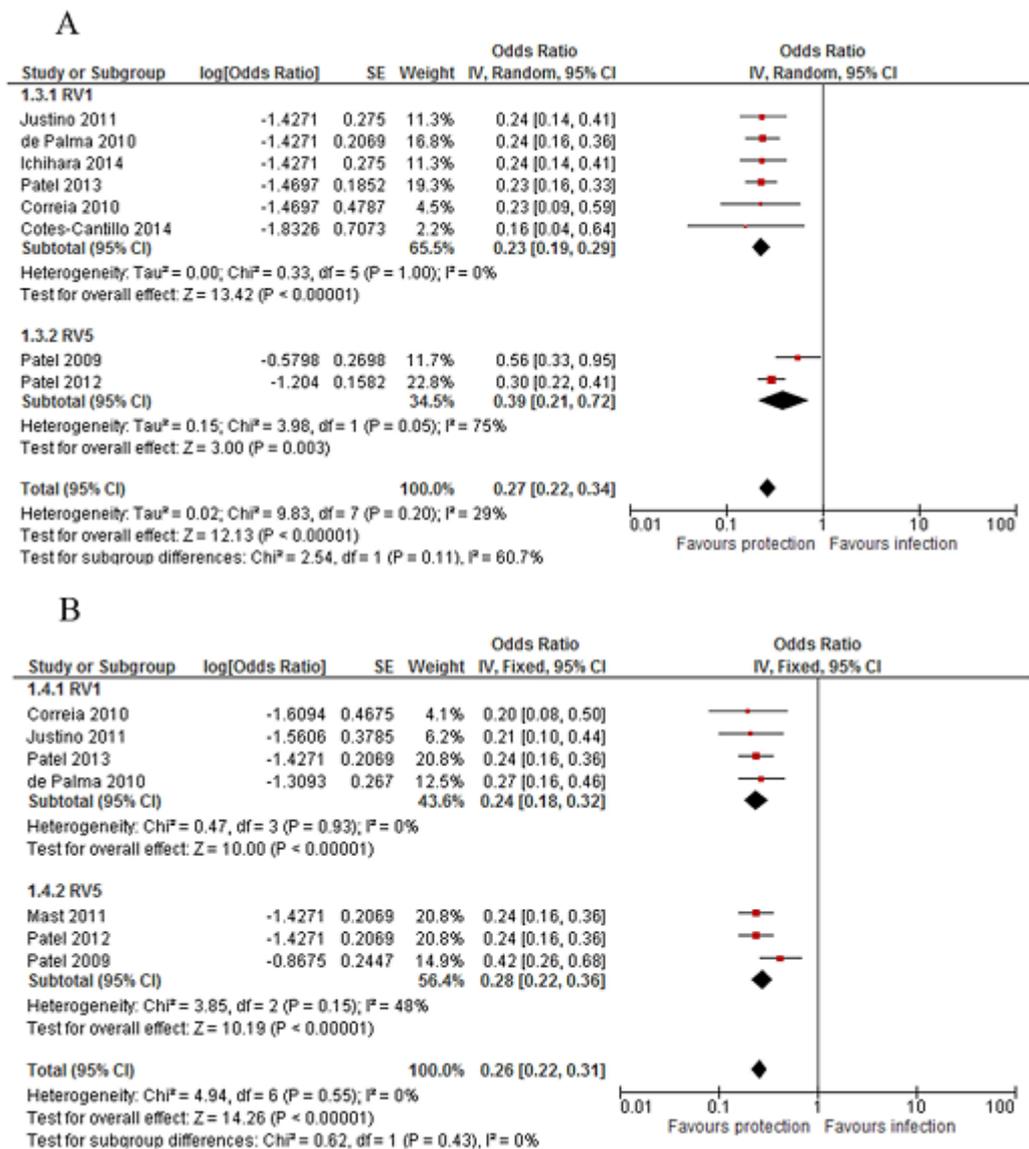


Figura 3: A. Efetividade das vacinas contra hospitalizações por rotavírus. B. Efetividade das vacinas contra diarreia grave por rotavírus.