

2 0 0 6

Informe **Rotavírus**

INFORMATIVO

Sociedade Brasileira
de Imunizações

Ano I N. 4 Setembro 2006

Epidemiologia

P.2

A Doença

P.3

**Doença
e imunidade**

P.5

Resultados de alguns
dos principais estudos
com a vacina

P.7

**O que é e como
prevenir a infecção
por ROTAVÍRUS**

Epidemiologia

A **infecção pelo rotavírus** é a causa mais comum de diarreia grave e de desidratação. Em todo o mundo, o vírus é responsável por cerca de 600 mil mortes anuais - mais de 80% registradas em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, o que se deve, sobretudo, ao acesso limitado da população ao atendimento médico e às terapias de re-hidratação. Apesar de todas as faixas etárias serem susceptíveis à infecção, são ocasionais os registros entre adultos. A grande maioria dos casos ocorre antes dos cinco anos de vida. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o rotavírus é causa de um terço das mortes por diarreia em crianças menores de cinco anos. Responde, ainda, por cerca de 70% das internações e por 20% a 30% dos óbitos por diarreia.

Os números gerados pela infecção são ainda maiores se consideradas as diarreias tratadas em casa, que somam cerca de 111 milhões de casos anuais em todo o mundo. O rotavírus é, também, causa de 25 milhões de consultas médicas e de 2 milhões de hospitalizações, principalmente entre pré-escolares. Estima-se que nos Estados Unidos, uma em cada 200 mil crianças com diarreia por rotavírus morre de complicações da infecção, e mais: de 5% a 10% dos casos ocorrem em menores de 5 anos, faixa etária que também responde por 40% a 50% das hospitalizações naquele país (aproximadamente 50 mil registros), e por mais de 500 mil consultas médicas.

No Brasil, a notificação de casos de infecção pelo rotavírus não é compulsória. Mas, observando o registro de diarreias, em 2004 foram notificados ao Ministério da Saúde, 2.395.485 casos de diarreia, cuja amostragem, por região de proce-

dência, totalizou: 321.141 no Norte do país; 995.055 no Nordeste; 212.328 no Sul; 586.191 no Sudeste e 279.770 no centro-oeste – foram investigados 76,3% dos surtos notificados. A diarreia por rotavírus está entre as primeiras causas de morbidade nos municípios da região Nordeste e as doenças diarreicas ainda estão entre as principais causas de mortalidade infantil no país (veja gráficos 1 e 2).

RETROSPECTO DO VÍRUS NO BRASIL

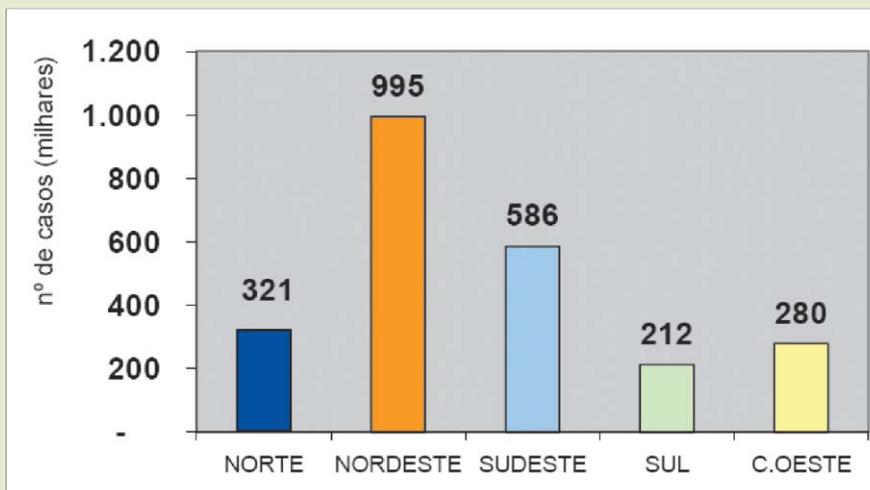
O rotavírus foi detectado pela primeira vez no Brasil em 1976. Doutor Alexandre Linhares, do Instituto Evandro Chagas, em Belém, esteve à frente de estudos epidemiológicos e clínicos para o desenvolvimento de vacina, quando o vírus foi isolado em cerca de 46% das crianças menores de três anos que apresentavam diarreia grave.

Em novo estudo realizado por Linhares, no período de janeiro 1979 a dezembro de 1980, o rotavírus foi isolado nas fezes de 122 (33%) das 369 crianças menores de seis anos com diarreia. O pesquisador registrou uma incidência do agente patogênico de 52% nas crianças menores de um ano; de 42% naquelas com idade entre um e dois anos, e de 31% entre as de dois e três anos.

Estudos conduzidos em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil, mostram que a incidência de diarreia por rotavírus, em menores de cinco anos, variou de 0,07 a 0,08 episódio por criança/ano, e que

GRÁFICO 1

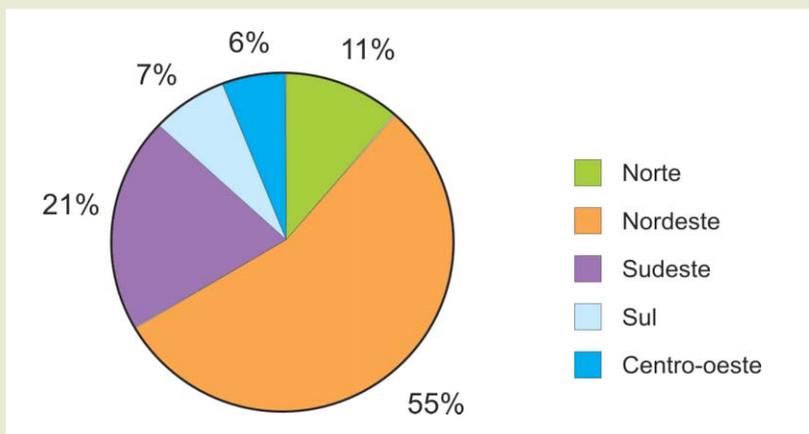
Casos de doença diarreica aguda, por região, segundo a MDDA, em 2004 – Brasil



FONTE – COVEH/CGDT/DEVEP/SVS/MS.

GRÁFICO 2

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



quase 100% delas haviam se infectado pelo menos uma vez até os dois anos. A taxa de anticorpos anti-rotavírus aos 12 meses de idade varia entre 65% e 80%. Aos 24 meses é de 95%. A maioria dos quadros graves é registrada entre crianças de três a 24 meses, o que é atribuído ao fato de que o leite materno protege os bebês nos primeiros meses de vida.

Em países subtropicais, a infecção por rotavírus tem maior incidência nos meses de inverno.

Em ambientes de pré-escola, estima-se que um caso fonte de infecção pelo rotavírus pode gerar um surto em que 70 a 100% das crianças da comunidade contrairão o vírus.

AGENTE ETIOLÓGICO

Isolado pela primeira vez em 1973, o rotavírus pertencente à família *Reoviridae*. É um RNA de fita dupla com 11 segmentos localizados dentro do nucleocapsídeo (camada

mais interna), e com proteínas não-estruturais que cumprem funções essenciais à replicação, patogênese e determinação da especificidade da espécie. Homens e animais são passíveis da infecção pelo rotavírus, que possui sete grupos (de A a G). Porém, apenas os grupos A, B e C infectam o homem.

A subdivisão em grupos depende dos antígenos comuns, localizados primordialmente no capsídeo interno. Os rotavírus que causam mais de 95% das infecções em humanos correspondem aos do grupo A. Dentre os rotavírus deste grupo, identificam-se diferentes tipos de antígenos (denominados sorotipos), baseados nas diferenças antigênicas das proteínas do capsídeo interno, VP7 e VP4. Até o momento, foram descritos 14 tipos antigênicos VP7 humanos (denominados também de tipos G por se tratar de uma glicoproteína) e 9 tipos antigênicos P (denominados P, devido à “sensibilidade à protease”). ■

Epidemiologia em síntese

- É responsável pela morte de cerca de 600 mil crianças/ano - mais de 80% delas em países pobres ou em desenvolvimento.
- Causa cerca de 2 milhões de internações/ano.
- Provoca diarreia grave, febre e vômitos que levam à rápida desidratação.
- Ao completarem três anos, quase todas as crianças terão sido infectadas, pelo menos uma vez.
- Na Ásia, 60% das crianças internadas por diarreia estão infectadas pelo rotavírus.
- A infecção tende a ser sazonal e os surtos mais importantes ocorrem nos meses de inverno.
- As melhorias sanitárias não demonstraram reduzir substancialmente a incidência da infecção.
- Crianças com infecção grave costumam apresentar vômitos freqüentes o que, geralmente, leva os pais e cuidadores a não administrarem o soro oral. Esta situação faz com que os quadros de desidratação se agravem.
- O melhor método para prevenir o rotavírus é a vacinação.

A Doença

O rotavírus é o principal causador de gastroenterite (GE) em crianças, doença caracterizada por diarreia, vômitos e febre e cuja evolução pode levar à desidratação e até mesmo ao óbito.

TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre predominantemente por via fecal-oral – as fezes de crianças infectadas apresentam altas concentrações de rotavírus que são excretados desde dois dias antes até 21 dias após o início dos sinais e sintomas. O rotavírus também é encontrado em brinquedos e superfícies de ambientes como pré-escolas e escolas, o que faz com que sejam comuns os surtos nestes lugares. Cerca de 10 a 100 partículas virais já são suficientes para desencadear a doença em seres humanos. A transmissão de pessoa para pessoa ocorre com facilidade e os cuidados com a higiene e saneamento básico não são suficientes para evitá-la. Infelizmente, o rotavírus resiste muito tempo no meio ambiente.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação das infecções pelo rotavírus é curto, geralmente de um a três dias, o que impossibilita a proteção com a vacina após a exposição.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico pode variar desde uma infecção assintomática; uma diarreia leve, com ou sem febre, até o quadro de maior gravidade, com vômitos profusos, o que é mais freqüente. Esse quadro caracteriza-se, ainda, por diarreia líquida com ou sem muco, e febre que pode superar

40°C. O risco mais significativo é a desidratação, que pode ser isotônica, acompanhada de acidose metabólica.

A duração do quadro clínico é, em média, de quatro a cinco dias, embora o período possa variar de um a dez ou mais dias. A lesão da mucosa intestinal. Pode levar a uma intolerância

transitória aos dissacarídeos que, numa pequena proporção de pacientes, pode se prolongar. Foram descritas muitas afecções extra-intestinais, possivelmente associadas à infecção por rotavírus. A miocardite, complicação rara, mas de elevada letalidade, foi descrita em dois artigos (Mod Pathol. 2002 Sep;15(9):914-22 - Ann Trop Paediatr. 2001 Jun;21(2):147-8).

Como existem vários sorotipos de rotavírus, a gastroenterite por este agente pode ocorrer mais de uma vez. A primeira infecção geralmente é a mais grave. Estudos clínicos sugerem que após a segunda infecção as manifestações clínicas se abrandam e a doença tem menor probabilidade de complicações.

TRATAMENTO

O tratamento baseia-se na hidratação, primeiramente via oral e, na ocorrência de vômitos e diarreias graves, por via endovenosa, o que requer internação. Embora estudos epidemiológicos tenham registrado o uso de antibióticos em 25% das crianças, esta classe terapêutica é contra-indicada no tratamento da infecção por rotavírus.

DIAGNÓSTICO

O correto diagnóstico é obtido por meio da pesquisa laboratorial do vírus nas fezes.

A doença em síntese

- A primeira infecção é a mais grave.
- Adultos susceptíveis são infectados ocasionalmente.
- Em lactentes menores de três meses e adultos a infecção geralmente é assintomática.
- São fontes de infecção: pessoas, brinquedos e outras superfícies onde os rotavírus possam se manter ativos.
- Álcool 70% ou hipoclorito de sódio são úteis para a desinfecção das superfícies contaminadas.
- O período de incubação é de um a três dias.
- A excreção fecal máxima ocorre do terceiro ao quarto dia após o início dos sinais e sintomas e persiste de 10 a 21 dias.

Doença e imunidade

A **imunidade anti-rotavírus** foi objeto de um grande número de estudos em animais e em humanos, *in vitro*, durante os últimos 15 anos. Do conjunto desses estudos, obteve-se informações conclusivas e outras mais controversas, que podem ser resumidas como segue:

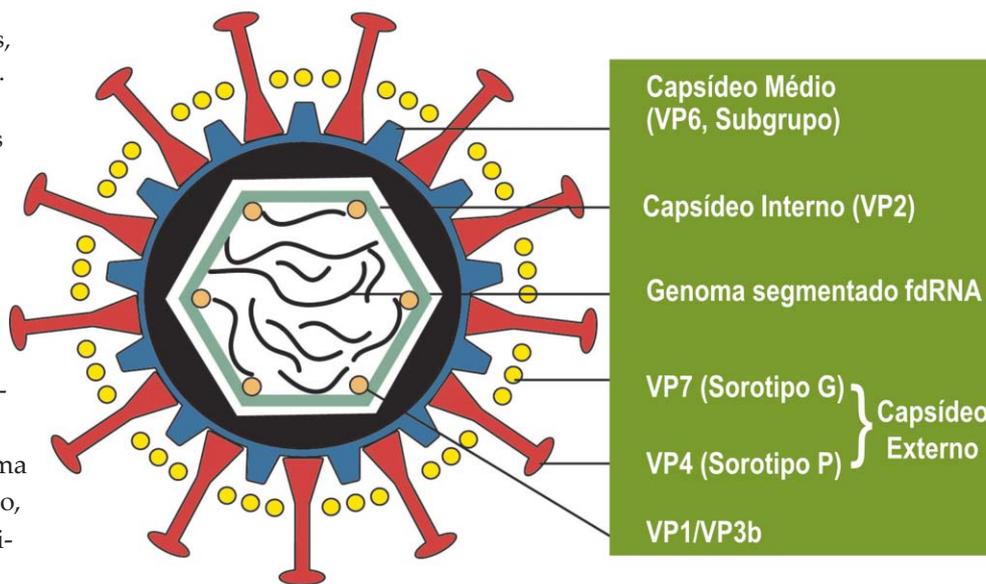
a) A infecção natural confere imunidade parcial, protetora, sobretudo, contra re-infecção sintomática. Apesar da possibilidade de o rotavírus infectar uma mesma criança mais de uma vez, depois do primeiro episódio, que freqüentemente é sintomático, as infecções subseqüentes costumam ser de menor gravidade ou mesmo assintomáticas.

b) As infecções naturais se associam a uma elevação dos títulos de anticorpos específicos anti-rotavírus séricos (IgM e IgG) e de mucosas (IgA) e ambos se correlacionam com a proteção contra a infecção.

c) O VP7 e o VP4 são os únicos antígenos virais com capacidade de induzir anticorpos "neutralizantes". Estes anticorpos são produzidos pelo hospedeiro após a primeira infecção, primordialmente contra o mesmo tipo G da cepa infectante (denominada resposta homotípica) e, em menor medida, contra antígenos de um sorotipo diferente (resposta heterotípica). Os anticorpos anti-VP7 e anti-VP4, adquiridos após uma infecção natural, se

correlacionam primordialmente com a proteção, embora não exclusivamente contra re-exposição a um rotavírus do mesmo sorotipo. Quando ocorre a re-infecção, tende a ser por um tipo VP7 diferente e, quando é do mesmo tipo antigênico, tende a ser assintomática. É por esta razão que a maioria dos pesquisadores concorda que é a imunidade contra estas proteínas que determina, fundamentalmente, a proteção contra re-infecções.

d) Crianças alimentadas com leite materno apresentam maior proteção contra infecção por rotavírus, provavelmente associado a anticorpos IgA anti-rotavírus.



Representação esquemática do rotavírus

FIGURA ADAPTADA DE CUNLIFFE ET AL., LANCET 2002; 359: 640-642

VACINAS ANTI-ROTAVÍRUS

Os investimentos em pesquisas para disponibilizar uma vacina eficaz e segura contra o rotavírus vêm sendo realizados desde 1980. Tal esforço se deve, sobretudo, ao quadro epidemiológico dramático da infecção por este agente, que não é passível de prevenção por meio de programas de saneamento e higiene.

Em agosto de 1998, o laboratório Wyeth licenciou, nos Estados Unidos, a vacina denominada Rotashield™, indicada na prevenção de gastroenterite por rotavírus. Em decorrência de sua associação com a intussuscepção (IS), esse imunizante foi retirado do mercado em outubro do ano seguinte. Várias foram as

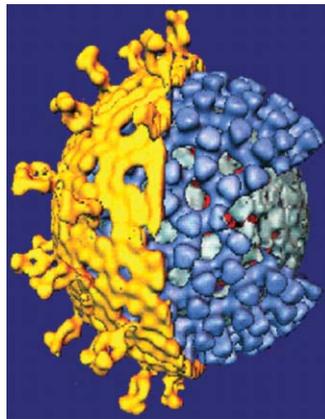
“A produção de vacinas é considerada pela OMS como uma das intervenções de saúde pública que tiveram maior impacto na prevenção de doenças infecto-contagiosas. A outra foi o consumo de água potável.”

hipóteses para tentar explicar a associação da IS com a vacina Rotashield™. Entre elas, estão: inóculo viral muito grande; replicação viral excessiva; cepa de rotavírus proveniente de macaco Rhesus ou, ainda, que a vacina atua como um gatilho para a IS.

No ano de 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu, então, alguns parâmetros para o licenciamento de uma nova vacina, segura e eficaz:

- A fase III de estudo deveria envolver um universo (“n”) capaz de possibilitar a avaliação do potencial de risco de intussuscepção.
- Deveriam ocorrer estudos tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.
- O impacto da doença deveria ser avaliado de acordo com o protocolo da OMS.

Por mais de 10 anos o laboratório GlaxoSmithKline (GSK) realizou pesquisas envolvendo cerca de 70 mil crianças de vários países como, por exemplo, EUA, Finlândia, México e Brasil. Esse esforço resultou na vacina de nome Rotarix™, registrada em mais de 48 países e a única disponível no Brasil - licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2005 e incluída no calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em



Rotavírus

2006. A licença concedida determina a administração de duas doses em crianças de seis a 24 semanas, com intervalo mínimo de quatro semanas (veja em Anexo estudos e mais informações sobre a vacina).

O maior objetivo da vacinação contra o rotavírus é mimetizar a resposta imunológica à infecção natural, protegendo o vacinado contra doença moderada/grave e suas conseqüências, como hospitalizações, morte e impacto socioeconômico.

REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos relatados foram semelhantes nos grupos controle (que receberam vacina) e placebo. Não houve aumento de reações quando da administração da Rotarix™ com outras vacinas em bebês.

Estima-se que no Brasil já tenham sido aplicadas mais de 400 mil doses da vacina contra o rotavírus. Até o momento, não foi registrado aumento da ocorrência de invaginação intestinal. Desde o início da vacinação nos postos de saúde foram 20 os casos desse tipo. A maioria ocorreu depois de várias semanas da administração da Rotarix™ tornando incerta a correlação com a vacina.

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

A vacina contra rotavírus da GSK é composta por vírus atenuado, monovalente, cepa proveniente de humanos (P1A [8]G1). A aplicação deve ser exclusivamente por via oral e pode coincidir com a das seguintes vacinas: DTPa, DTPw, OPV, pneumococo conjugada 7 valente, meningococo C conjugada, DTPa-HB-eIPV/Hib.

O PNI recomenda que crianças HIV positivas sem AIDS também recebam a vacina, e que os bebês prematuros sejam vacinado de acordo com a idade cronológica (ainda que, neste último caso, os dados de eficácia não estejam totalmente estabelecidos).

A vacina está contra-indicada para crianças com relato de hipersensibilidade aos componentes da vacina. Orienta-se, ainda, a não vacinar durante os quadros de febre aguda. ■

RESULTADOS DE ALGUNS DOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM A VACINA

ROTARIX™ - única vacina com registro no Brasil (Laboratório GSK)

- Primeira vacina disponível na Europa.
- Está licenciada em mais de 48 países (América Latina, Oriente Médio, África, Ásia e Europa).
- Confere 85% de proteção contra GE grave por rotavírus.
- Previne 100% da GE por rotavírus associada a desidratação grave.
- Promove 92% de proteção contra a GE pelo G1 e entre 91% e 88% de proteção contra o G9 e G3, respectivamente.

Resultados de alguns dos principais estudos com a vacina

Vesikari et al ESPID 2006

- Estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado.
- 2.572 bebês que receberam a vacina contra o rotavírus e outras vacinas do calendário.
- 1.302 bebês receberam placebo.
- Verificou proteção de 87% contra GE por qualquer tipo de rotavírus.
- Contra o G1 - 96%; G3 - 100%; G4 - 100%; G9 - 95%; G2 - 75%.
- Promoveu redução 75% das hospitalizações por GE de qualquer natureza.

Tejedor et al (ESPID 2006) - avaliou a vacina Rotarix™ administrada no mesmo dia da vacina conjugada contra o meningocóccico C.

- Estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado.
- 193 bebês receberam Rotarix™ e a vacina contra o meningocóccico C conjugada;
- 91 bebês receberam placebo da vacina oral e a vacina contra o meningocóccico C;
- Verificou que Rotarix™ não prejudica a resposta imune da vacina contra o meningocóccico C conjugada.

Vesikari et al (ESPID 2006) - avaliou a vacina Rotarix™ administrada no mesmo dia de várias outras vacinas em seis países diferentes da Europa.

- Estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado.
- 794 bebês receberam a vacina Rotarix™ e as vacinas próprias da idade (DTPa, polio, hib, antimeningocóccico C conjugada, antipneumocóccico 7 valente).
- 442 bebês receberam placebo da vacina oral e as mesmas vacinas do grupo acima.
- Atestou que a Rotarix™ não prejudica a resposta imune das outras vacinas.

Schuster et al (ESPID 2006) – avaliou, na Alemanha, a vacina Rotarix™ administrada no mesmo dia que a antipneumocóccico 7 valente.

- Estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado.
- 239 bebês receberam a vacina contra o rotavírus da GSK e a vacina antipneumocóccico 7 valente.
- 127 bebês receberam placebo da vacina oral e a mesma vacina do grupo acima.
- Concluiu que a Rotarix™ não prejudica a resposta imune das outras vacinas.

Referências

1. WHO ; Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries – Genebra, fevereiro/ 2000
2. Linhares et al. - Rotavirus vaccine and vaccination in Latin America; rev Panam Salud / Pan Am J Public Health 8(5), 2000
3. Linhares et al.- Longitudinal study of rotavirus infection among children from Belem – Brasil – Epidem . Inf. (1989), 102. 129-145
4. Bishop R, Barnes G, Cipriani E, Lund J. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. N Engl J Med 309:72-6; 1983.
5. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. Lancet 1:1281-3; 1973
6. Chiba S, Nakata S, Urasawa T et al. Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. Lancet 1: 417-21;1986
7. Estes MK. Advances in molecular biology: Impact on rotavirus vaccine development. J Infect Dis 174 (Suppl 1):S37-46; 1997
8. Murphy B. et al JID 2003; 187:1301-1308
9. Offit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: The skies are clearing. J Infect Dis 174 (Suppl 1): S59-64; 1996.
10. O’Ryan M, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care centers in Houston. J. Infect. Dis 162:810-816, 1990.
11. O’Ryan M, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Anti-rotavirus G type-specific and isotype-specific antibodies in children with natural rotavirus infections. J. Infect. Dis.. 169:504-511, 1994.
12. Velásquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 335:1022-28; 1996.
13. Linhares et al. WSPID, Santiago, Chile, Novembro de 2002
14. Ann Trop Paediatr. 2001 Jun;21(2):147-8.
15. Informe Técnico Doença Diarréica por rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de rotavírus Humano – VORH – Ministério da Saúde - Brasília, 01 de março de 2006.

Sites de interesse

www.rotavirusvaccine.org/

www.who.int/topics/rotavirus_infections/en/

Informe **Rotavírus** 2006

Informe Rotavírus é uma publicação da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e de sua Regional Rio de Janeiro (SBIm-RJ).
www.sbim.org.br

Coordenação editorial
Ricardo Machado
www.rmcomunicacao.com.br

Coordenação de arte
Sílvia Fittipaldi (RM | Magic Art)

Supervisão científica
Dra. Isabella Ballalai e
Dr. Edimilson Migowski

A P O I O

