



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO

SUZANA HELEN DE CARVALHO MULATINHO

**EFETIVIDADE DAS VACINAS PARA ROTAVÍRUS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Rio de janeiro

2012

# **EFETIVIDADE DAS VACINAS PARA ROTAVÍRUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SUZANA HELEN DE CARVALHO MULATINHO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica de Doenças infecciosas para obtenção do grau de Mestre em Ciências

Orientadores: Dra. Patrícia Brasil e Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Rio de Janeiro

2012

SUZANA HELEN DE CARVALHO MULATINHO

**EFETIVIDADE DAS VACINAS PARA ROTAVÍRUS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica de Doenças infecciosas para obtenção do grau de Mestre em Ciências

Orientadores: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Brasil  
Prof. Dr. Carlos Augusto  
Ferreira de Andrade

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra Yara Hahr Marques Hökerberg**

Doutora em Saúde Coletiva

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra Claudete Aparecida Araújo Cardoso**

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade Federal de Minas Gerais

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra Lusiele Guaraldo**

Doutora em Farmacologia

Universidade Federal de São Paulo

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra Regina Paiva Daumas**

Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Fundação Oswaldo Cruz

Ao meu querido pai, grande incentivador do saber e à minha querida mãe, exemplo maior de perseverança.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores Patrícia e Carlos, pela dedicação e ensinamentos ao longo dessa jornada.

À Dra Yara Hahr, pelas sugestões durante o processo de elaboração dessa dissertação.

À Dra Maria de Fátima M. Moreira, pela disponibilidade e auxílio no processo de buscas.

Mulatinho SHC. **Efetividade das Vacinas para Rotavírus: Uma Revisão Sistemática.** Rio de Janeiro, 2012. --- f Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

**Introdução:** O rotavírus é o principal causador de diarreia aguda na infância, representando cerca de 50% dos casos de gastroenterite que necessitam de internação. Desde 2006, muitos países incluíram a imunização para rotavírus no calendário nacional de vacinação. O objetivo desse estudo é avaliar a efetividade das vacinas para rotavírus em comercialização, Rotarix® e Rotateq®.

**Metodologia:** A estratégia de busca utilizou as bases de dados SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED, LILACS E EMBASE e incluiu artigos de jan/2004 a jan/2012 que avaliassem a efetividade de uma ou de outra vacina. Os resultados extraídos de forma independente por dois pares de revisores foram organizados em uma ficha padronizada para cada artigo. A avaliação de qualidade foi mensurada e confeccionada uma tabela com os dados extraídos.

**Resultados:** Dos 101 artigos aprovados, foram incluídos 30, entre os quais havia estudos seccionais, ecológicos, coorte e caso-controle. Entre os estudos ecológicos observou-se faixa de redução da hospitalização específica por rotavírus de 29,4 a 82,1% (Rotarix®) e de 9 a 96% (Rotateq®). A mortalidade por diarreia reduziu 4 a 68% (Rotarix®) e 20,4% (Rotateq®). O grau de efetividade variou de acordo com a faixa etária, cobertura vacinal, sazonalidade do rotavírus, ano avaliado e número de doses recebidas. A mortalidade por rotavírus não foi avaliada. Os resultados de efetividade comparativos do quarto ano de vacinação foram inferiores em relação ao terceiro, com variação de 9 a -136%.

**Conclusão:** Outros estudos de efetividade das vacinas contra formas graves de gastroenterite aguda são necessários para confirmar os efeitos benéficos de ambas em longo prazo.

**Palavras-chave:** Revisão sistemática, rotavírus, vacina, diarreia aguda, gastroenterite, mortalidade/mortes, hospitalização, atendimentos

Mulatinho SHC. **Effectiveness of Rotavirus Vaccines: A Systematic Review**. Rio de Janeiro, 2012. ---fMaster [Science dissertation in Clinic Research in Infectious Diseases] - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rotavirus is the major cause of acute diarrhea in children, representing 50% of severe cases of gastroenteritis requiring hospitalization. Since 2006, many countries have included immunization against rotavirus vaccination in the national calendar. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of rotavirus vaccines currently in use, Rotarix ® and Rotateq ®.

**Methods:** The search strategy used the databases SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED, LILACS and EMBASE and included articles from January 2004 to January 2012 to assess the effectiveness of one or another vaccine. The results obtained independently by two pairs of reviewers were organized in a standardized form for each article. The quality evaluation was performed and made a table with the extracted data.

**Results:** Among the 101 articles approved, were included 30, cross-sectional, ecological, cohort and case-control studies. Among the ecological studies was observed reduction in rotavirus-specific hospitalization from 29.4 to 82.1% (Rotarix ®) and from 9 to 96% (Rotateq ®). Mortality due to diarrhea decreased 4 to 68% (Rotarix ®) and 20.4% (Rotateq ®). The degree of effectiveness varied according to age, vaccine's coverage, rotavirus season, the year assessed and number of doses received. The mortality due to rotavirus was not evaluated. The comparative effectiveness results of the fourth year were lower than the third year of immunization, ranging from 9 to -136%.

**Conclusion:** Further studies on the effectiveness of vaccines against serious acute gastroenteritis are needed to confirm the long-term effects of both vaccines.

**Keywords:** Systematic review, rotavirus vaccine, acute diarrhea, gastroenteritis, mortality / death, hospitalization, visits

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	IMPORTÂNCIA DO ROTAVÍRUS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA .....	3
1.2	PREVENÇÃO .....	4
1.2.1	VACINAS CONTRA O ROTAVÍRUS .....	4
1.3	REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE VACINAS CONTRA ROTAVÍRUS.....	6
2	JUSTIFICATIVA.....	8
3	OBJETIVO GERAL.....	9
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
5	ARTIGO.....	10
6	CONCLUSÕES.....	43
7	BIBLIOGRAFIA.....	44
	APÊNDICE 1.....	47
	APÊNDICE 2.....	48
	ANEXO 1.....	51
	ANEXO 2.....	52

## 1. INTRODUÇÃO

A gastroenterite aguda é uma importante causa de morbidade e mortalidade em crianças menores de cinco anos, especialmente nos países em desenvolvimento. No mundo, estima-se que ocorram um milhão e quinhentos mil óbitos a cada ano em crianças nessa faixa etária por diarreia, o que corresponde à segunda causa de mortalidade infantil, perdendo apenas para pneumonia (UNICEF/WHO, 2009). No âmbito da economia nacional, vale lembrar também que a doença ocupa importante espaço nos custos hospitalares. No período de 1995 a 2004, a doença diarreica aguda foi responsável por gastos na economia equivalentes a R\$ 173.245.567,85, com maiores proporções nas regiões nordeste e sudeste do país (Brasil, 2006).

A etiologia da gastroenterite aguda é variada, podendo envolver parasitas, bactérias ou vírus. Entre todas as etiologias, o rotavírus é o principal causador de diarreia aguda na infância, representando cerca de 50% dos casos graves que necessitaram de internação hospitalar (Gouvea, 2009). Sabe-se que, em média, 70% das crianças até os cinco anos de vida são infectadas por esse vírus, com maior exuberância dos sinais e sintomas dos seis aos 24 meses de idade (Linhares, 2000). Os rotavírus representam 20% do total de mortalidade por diarreia aguda e 5% dos óbitos em menores de cinco anos entre todas as causas no Brasil (Brasil, 2006). Nos Estados Unidos da América (E.U.A), o rotavírus representa apenas 5 a 10% entre todas as etiologias de diarreia aguda, porém é responsável por cerca de 30 a 50% das internações pela mesma causa (Dennehy, 2008).

Um estudo realizado com crianças hospitalizadas e ambulatoriais na Tunísia demonstrou que entre as causas virais, o rotavírus e o norovírus, além de geralmente acarretarem maior gravidade, são também os principais agentes etiológicos envolvidos. A frequência encontrada entre todas as amostras positivas coletadas foi de 22,5% de rotavírus,

17,4% de norovírus, 4,1% de astrovírus, 3,5% de aichi vírus, 2,7% de adenovírus sorotipos 40 e 41 e 1% de sapovírus (Sdiri-Loulizi , 2008).

Em relação à avaliação de gravidade da doença diarreica, já foram propostos diversos escores. Contudo, a escala mais utilizada até o momento é a de Ruuska e Vesikari (RV), a qual avalia o caso de acordo com o número máximo de episódios de vômito ou diarreia por dia, a duração do episódio, a temperatura axilar, o grau de desidratação e o tratamento recebido, conforme figura abaixo (Ruuska, 1990).

EXPERIÊNCIA ADVERSA	PONTOS
Duração das evacuações com fezes mais amolecidas que o normal (dias)	
1-4	1
5	2
≥ 6	3
Nº máximo de evacuações com fezes mais amolecidas que o normal /24 horas	
1-3	1
4-5	2
≥ 6	3
Duração dos vômitos (dias)	
1	1
2	2
≥ 3	3
Nº máximo de episódios de vômitos/24 horas	
1	1
2-4	2
≥ 5	3
Temperatura Axilar	
36,6-37,9°C	1
38,0-38,4°C	2
≥ 38,5°C	3
Desidratação	
1-5%	2
≥ 6%	3
Tratamento	
Reidratação	1
Hospitalização	2

Figura 1. Escala de Ruuska e Vesikari (RV)  
 Escore de gravidade: Leve < 7; Moderado: 7-10; Grave: ≥ 11

## 1.1 Importância do rotavírus na população pediátrica

O rotavírus é um vírus da família *Reoviridae* que é classificado baseado em sua espécie, que corresponde à denominação “grupo”, e seus respectivos genótipos, dentro de uma mesma espécie. Foram identificados até o momento sete grupos de rotavírus: A, B, C, D, E, F e G. O grupo A (RV-A) está mais comumente associado à doença diarreica em seres humanos. Os genótipos do grupo A recebem uma classificação binária de acordo com as proteínas contidas em seu capsídeo viral externo, VP7 e VP4. A proteína VP7 é denominada como G, por ser uma glicoproteína, e a proteína VP4 é denominada como P, por ser sensível à protease (Santos, 2002).

O conhecimento dos principais genótipos circulantes em uma determinada região e o desenvolvimento de vacinas que proporcionem imunidade homóloga e heteróloga são essenciais para o controle e a profilaxia das rotavirose humanas, principalmente das formas graves (Glass, 2005). Segundo Santos e Hoshino (2005), os principais genótipos circulantes no mundo são G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G4P[8], responsáveis por 88,5% das doenças diarreicas por rotavírus e o genótipo G1P[8] isoladamente corresponde a 64,7%. Existem cinco genótipos do grupo A de importância epidemiológica (G1, G2, G3, G4 e G9) circulantes no Brasil, cada qual com sua característica demográfica ou sazonal, epidêmica ou endêmica. Um estudo realizado no Rio de Janeiro antes da era vacinal com crianças hospitalizadas por gastroenterite detectou uma prevalência de 41% de rotavírus, cujos genótipos G1 e G9 foram predominantes, com 58% e 40%, respectivamente (Carvalho-Costa, 2006).

O perfil sazonal do rotavírus no Brasil assume configurações distintas de acordo com a região. No centro-oeste, sul e sudeste, a incidência de doença diarreica aguda por esse vírus é mais evidente nos meses de inverno, porém nas regiões norte e nordeste essa sazonalidade não

é tão marcante (Linhares, 2000). Um estudo realizado em Goiânia, região centro-oeste do Brasil, demonstrou que 41,4% (290/701) das amostras de fezes coletadas de crianças hospitalizadas por diarreia no período de abril a agosto (estação seca) foram positivas para rotavírus. Já no período de setembro a março (estação chuvosa), a positividade das amostras foi de 8,3% [(66/793), (Cardoso, 2003)]. Essa característica sazonal da circulação do rotavírus já havia sido descrita anteriormente em todo o mundo (Cook, 1990).

## **1.2 Prevenção**

A prevenção de diarreia aguda infecciosa é uma tarefa multifatorial e envolve aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida, boas condições de saneamento e higiene, bom estado nutricional da criança e o desenvolvimento de vacinas efetivas e seguras. Um estudo realizado no estado do Rio Grande do Norte demonstrou associação entre melhorias de condições sanitárias e sócio-econômicas e redução de hospitalizações por diarreia aguda, confirmando a necessidade de avanços nas políticas de saúde pública em regiões com altas taxas de mortalidade de lactentes por gastroenterite (Andrade, 2009).

### **1.2.1 Vacinas contra rotavírus**

Desde a década de 1980 houve uma atenção especial ao desenvolvimento de uma vacina que fosse eficaz e segura contra o rotavírus. Em 1998 foi registrada a primeira delas: Rotashield®, RRV-TV (*rhesus-human reassortant tetravalent vaccine*), de origem símio-humana, caracterizada por ser tetravalente, oral e atenuada, administrada em três doses (Linhares, 2006). Sua eficácia atingiu valores de 60% no primeiro ano de vida e 75 % para diarreia aguda grave por rotavírus (Flores, 1987). Entretanto, nove meses após o seu

licenciamento, foi publicado um artigo descrevendo 15 casos de invaginação intestinal como evento adverso após a sua aplicação (MMWR, 1999). Por essa razão, foi retirada do mercado e novos investimentos foram deslocados para o desenvolvimento de uma nova forma de imunização segura contra o rotavírus.

Duas vacinas anti-RV-A contendo os principais genótipos de importância epidemiológica estão atualmente com seus registros solicitados e aprovados em diversos países do mundo, incluindo o Brasil: Rotarix® (monovalente P[8]G1, GlaxoSmithKline) e Rotateq® (pentavalente P[8], G1, G2, G3 e G4; Merck Sharp & Dohme). Em ensaios clínicos, ambas as vacinas mostraram-se imunogênicas, conferindo proteção principalmente para os casos graves de gastroenterite por RV-A (Clark, 2004; De Vos, 2004; Vesikari, 2006). A primeira delas é administrada por via oral em duas doses e contém a cepa RIX4414 de origem humana (Brasil, 2006). Alguns estudos demonstraram também imunidade heteróloga contra outros sorotipos não contidos na vacina, incluindo a cepa emergente G9 (De Vos, 2004). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu a licença para uso dessa vacina em julho de 2005 (Registro do produto no. 10107024300, publicado no Diário Oficial da União, em 11 de julho de 2005), estando liberada internacionalmente desde julho de 2004 (Brasil, 2006). Em março de 2006, o Ministério da Saúde a adotou no calendário básico de imunizações. Sua eficácia é de 85% para hospitalização por rotavírus e não demonstrou aumento do risco de invaginação intestinal (Ruiz-Palacios, 2006). A outra vacina, Rotateq®, com eficácia de 98% para gastroenterite grave por rotavírus (Vesikari, 2006), está disponível no Brasil apenas na rede particular, é administrada por via oral em três doses e contém cepas recombinantes WC3 de origem bovino-humana. Sua introdução como vacinação universal iniciou a partir de fevereiro de 2006, inicialmente nos E.U.A., com posterior adoção no calendário básico de imunização de outros países (Hull, 2011).

Considerando a adoção dessas vacinas nos últimos anos por Programas de Saúde Pública em todo o mundo, existe um crescente número de publicações que avaliaram a efetividade da imunização contra o rotavírus na população pediátrica.

Ensaio clínicos randomizados são considerados “padrão-ouro” para a análise de efeito de uma determinada intervenção, como por exemplo, a imunização. A eficácia é o resultado dessa intervenção realizada sob condições ideais, onde os indivíduos são selecionados a partir do processo de randomização e alocados em grupos determinados para a experimentação desejada (Escosteguy, 2009). Dessa forma, aspectos do desenho do estudo como critérios de elegibilidade, duração do estudo, modo de intervenção, resultados, dados de efeitos adversos bem como tipo de análise estatística utilizada podem influenciar a generalização dos resultados em graus variados (Gartlehner, 2006). Já a efetividade, resultado de um estudo tradicionalmente observacional e realizado após o início da comercialização da vacina, reflete de forma mais real o efeito da vacina sob condições habituais que caracterizam o mundo cotidiano. Dessa forma, fatores populacionais como presença de comorbidades, aspectos geográficos, assim como a imunização com esquema incompleto estão melhor representados nesse tipo de desenho de estudo. Geralmente, os resultados desejados em longo prazo são analisados através dos estudos de efetividade, característica necessária para avaliação de uma vacina.

### **1.3 Revisões Sistemáticas sobre vacinas contra rotavírus**

Foram publicadas na literatura três revisões sistemáticas sobre vacinas para rotavírus. A primeira delas incluiu apenas ensaios clínicos randomizados publicados até 2003 comparando vacinas contra o rotavírus com placebo ou nenhuma intervenção. Foram identificados 64 estudos, a maioria deles relacionados à vacina Rotashield®. As demais

vacinas, Rotarix® e Rotateq®, ainda estavam em fases iniciais de pesquisa (Soares-Weiser, 2004). A eficácia encontrada da vacina Rotashield® ficou entre 22 e 89% para diarreia por rotavírus, 11 e 44% para diarreia por todas as causas e 43 e 90% para diarreia grave por rotavírus. Para os ensaios realizados em países de alta e média renda, a vacina tetravalente Rotashield® demonstrou eficácia entre 37 e 44% para diarreia por rotavírus e 15% para diarreia entre todas as causas.

A segunda revisão sistemática incluiu artigos publicados até janeiro de 2009 que avaliaram eficácia e efetividade. Entre os sete estudos incluídos, cinco eram sobre eficácia e dois sobre efetividade, um dos quais era relacionado à Rotarix® e o outro à Rotateq®. Concluiu-se que ambas eram eficazes para redução de morbidade e mortalidade específica por rotavírus, com potencial de redução da mortalidade infantil em países em desenvolvimento. A eficácia encontrada foi de 74% para mortes por rotavírus, 61% para diarreia aguda grave por rotavírus e entre 47 e 57% para hospitalização por rotavírus (Munos, 2010).

A terceira e última revisão sistemática envolveu apenas ensaios clínicos randomizados comparando as vacinas contra o rotavírus aprovadas para uso em crianças com placebo ou outra vacina. Incluiu 34 estudos e as vacinas Rotarix®, RotaTeq® e Lanzhou Lamb Rotavirus (LLR). Esta última vacina está disponível apenas na China e não foram encontrados estudos a respeito da mesma nesta terceira revisão. A conclusão foi de que tanto a imunização monovalente quanto a pentavalente são eficazes principalmente contra as formas graves de apresentação da doença diarreica. Diferentes níveis de eficácia foram demonstrados, variando de 22 a 89% para diarreia aguda por rotavírus, de 11 a 44% para diarreia aguda entre todas as causas e 43 a 90% para diarreia aguda grave por rotavírus. Os autores desta terceira revisão apoiam a recomendação da Organização Mundial de Saúde para a inclusão das mesmas em programas nacionais de vacinação, especialmente em países com alta taxa de mortalidade infantil por diarreia (Soares-Weiser, 2010).

## 2. JUSTIFICATIVA

Existe um interesse mundial no desenvolvimento de medidas que garantam que as políticas públicas e tomadas de decisão sejam baseadas nos resultados de pesquisas relevantes e confiáveis (Sutton, 2000).

O número cada vez maior de publicações a respeito da efetividade das vacinas contra o rotavírus torna necessária uma revisão sistemática para levantamento dos resultados existentes até o momento.

Revisões Sistemáticas são componentes importantes da “Medicina Baseada em Evidências”. Com a aceleração constante do crescimento da quantidade de publicações e a facilidade de acesso à informação científica, a partir da década de 1980 começaram a surgir os primeiros estudos com esse tipo de desenho.

Até o momento, não foi encontrada em nova revisão da literatura nenhuma revisão sistemática que inclua dados apenas sobre efetividade das vacinas contra rotavírus atualmente em uso no mercado. Isso se torna interessante para evitar fatores que podem comprometer a generalização dos resultados presentes em ensaios clínicos como, por exemplo, critérios de elegibilidade, duração do estudo, modo de intervenção, resultados, dados de efeitos adversos, número populacional e análise estatística utilizada. Além disto, a única Revisão Sistemática que abordou efetividade (Munos, 2010), foi publicada há dois anos e utilizou artigos até o ano de 2009, tendo encontrado apenas dois estudos de efetividade.

Para avaliação de efetividade de um determinado imunobiológico, é necessário um tempo mínimo de utilização em larga escala no mercado. Essa revisão é a primeira, de acordo com o nosso conhecimento, que analisa apenas dados de efetividade das vacinas contra o rotavírus e busca uma resposta para os primeiros seis anos de sua comercialização, 2006 a 2012.

### **3. OBJETIVO GERAL**

Sintetizar as evidências sobre a efetividade dos imunobiológicos Rotarix® e Rotateq® publicadas no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2012.

### **4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Relacionar os resultados de efetividade encontrados para cada vacina com os desfechos correspondentes por faixa etária, ano e cobertura vacinal.
2. Identificar possíveis fatores externos, populacionais e geográficos influenciadores dos resultados de efetividade das vacinas.

## 5. ARTIGO

O artigo: **“Efetividade das vacinas para rotavírus: uma revisão sistemática”**, autoria de Suzana Helen de Carvalho Mulatinho, Patrícia Brasil, Carlos Augusto Ferreira de Andrade, Yara Hahr Marques Hökerberg, Maria de Fátima Martins Moreira e José Paulo Gagliardi Leite, a ser submetido ao periódico *The Pediatric Infectious Disease Journal*, contem as seções “Métodos”, “Resultados” e “Discussão” da presente dissertação de mestrado.

## Resumo

**Introdução:** O rotavírus é o principal causador de diarreia aguda na infância, representando cerca de 50% dos casos de gastroenterite que necessitam de internação. Desde 2006, muitos países incluíram a imunização para rotavírus no calendário nacional de vacinação. O objetivo desse estudo é avaliar a efetividade das vacinas para rotavírus em comercialização, Rotarix® e Rotateq®.

**Metodologia:** A estratégia de busca utilizou as bases de dados SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED, LILACS E EMBASE e incluiu artigos de jan/2004 a jan/2012 que avaliassem a efetividade de uma ou de outra vacina. Os resultados extraídos de forma independente por duas duplas de revisores foram organizados em uma ficha padronizada para cada artigo. A avaliação de qualidade foi mensurada e confeccionada uma tabela com os dados extraídos.

**Resultados:** Dos 101 artigos aprovados, foram incluídos 30, entre os quais havia estudos seccionais, ecológicos, coorte e caso-controle. Entre os estudos ecológicos observou-se faixa de redução da hospitalização específica por rotavírus de 29,4 a 82,1% (Rotarix®) e de 9 a 96% (Rotateq®). A mortalidade por diarreia reduziu 4 a 68% (Rotarix®) e 20,4% (Rotateq®). O grau de efetividade variou de acordo com a faixa etária, cobertura vacinal, sazonalidade do rotavírus, ano avaliado e número de doses recebidas. A mortalidade por rotavírus não foi avaliada. Os resultados comparativos do quarto ano de vacinação foram inferiores em relação ao terceiro, com variação de 9 a -136%.

**Conclusão:** Outros estudos de efetividade das vacinas contra formas graves de gastroenterite aguda são necessários para confirmar os efeitos benéficos de ambas em longo prazo.

**Palavras-chave:** Revisão sistemática, rotavírus, vacina, diarreia aguda, gastroenterite, mortalidade/mortes, hospitalização, atendimentos.

## Introdução

A gastroenterite aguda é uma importante causa de morbidade e mortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento e em crianças menores de cinco anos. No mundo, estima-se que ocorram um milhão e quinhentos mil óbitos a cada ano em crianças nessa faixa etária por diarreia, o que corresponde à segunda causa de mortalidade infantil, perdendo apenas para pneumonia (UNICEF/WHO, 2009).

O rotavírus é o principal causador de diarreia aguda na infância e representa cerca de 50% dos casos graves de gastroenterite que necessitaram de internação hospitalar (Gouvea, 2009), 20% do total de mortalidade por diarreia aguda e 5% dos óbitos em menores de cinco anos entre todas as causas (Brasil, 2006).

A circulação do rotavírus obedece a um perfil sazonal, com maior incidência nos meses de inverno. Essa característica é mais marcante nas Américas e nas regiões temperadas, com menor sazonalidade nos trópicos (Cook, 1990).

A avaliação da gravidade da diarreia aguda pode ser realizada pela escala de Ruuska e Vesikari (RV), de acordo com o número máximo de vômitos ou diarreia por dia, a duração do episódio, a temperatura axilar, o grau de desidratação e o tratamento recebido (Ruuska, 1990).

A prevenção de diarreia aguda infecciosa é uma tarefa multifatorial e envolve aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida, boas condições de saneamento e higiene, bom estado nutricional da criança e o desenvolvimento de vacinas efetivas e seguras.

Desde a década de 1980 houve uma atenção especial ao desenvolvimento de uma vacina que fosse eficaz e segura contra o rotavírus. Em 1998 foi licenciada a primeira delas, Rotashield®, RRV-TV (*rhesus-human reassortant tetravalent vaccine*), porém, nove meses após o seu licenciamento foi retirada do mercado pelo maior risco de invaginação intestinal

entre as crianças vacinadas (MMWR, 1999) e novos investimentos foram deslocados para o desenvolvimento de uma nova forma de imunização segura contra o rotavírus.

Desde 2006, outras duas vacinas anti-RV-A foram licenciadas e aprovadas em diversos países: Rotarix® (monovalente P[8]G1, GlaxoSmithKline) e Rotateq® (pentavalente, P[8] G1-4, Merck Sharp & Dohme). A primeira é administrada em duas doses, aos dois e quatro meses de vida e a segunda é aplicada em três doses, aos dois, quatro e seis meses de vida, ambas por via oral. A faixa etária elegível para a vacinação é aquela em que contempla a faixa etária preconizada para tal e que necessariamente tenha nascido após a inclusão da mesma no programa de saúde local. Em ensaios clínicos, ambas as vacinas mostraram ser imunogênicas e conferir proteção principalmente para os casos graves de gastroenterite por RV-A (Clark, 2004; De Vos, 2004; Vesikari, 2006). A imunização monovalente também demonstrou imunidade heteróloga contra outros sorotipos não contidos na vacina, incluindo a cepa emergente G9 (De Vos, 2004).

Os primeiros artigos de pesquisas envolvendo a efetividade de ambas as vacinas contra o rotavírus começaram a surgir a partir do ano de 2006, quando estas começaram a ser comercializadas mundialmente.

Foram publicadas três revisões sistemáticas na literatura sobre esse assunto (Soares-Weiser, 2004; Munos, 2010; Soares-Weiser, 2010), embora nenhuma delas aborde apenas dados sobre efetividade das vacinas contra rotavírus.

Os objetivos dessa revisão são descrever a efetividade dos imunobiológicos Rotarix® e Rotateq®, relacionar os resultados encontrados de cada vacina com os desfechos correspondentes e identificar possíveis fatores influenciadores dos resultados.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos sobre a efetividade das vacinas Rotarix® ou Rotateq® publicados no período de janeiro de 2004 a janeiro de 2012.

A descrição desta revisão é baseada na diretriz “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA*” (Moher D, 2008).

### 1. Busca

Foi utilizada como estratégia inicial de busca a pesquisa nas bases de dados eletrônicas SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED, LILACS e EMBASE com os descritores *Rotavirus Vaccines, Diarrhea/Mortality, Diarrhea/Prevention and Control, Rotavirus Infections/Mortality, Rotavirus Infections/Prevention and Control, Humans, Infants, Child* combinados de diferentes formas (APÊNDICE 1). Não houve restrição de idioma.

O último processo busca nas bases de dados eletrônicas foi realizado em 16 de janeiro de 2012.

### 2. Seleção

Foi criado um banco de dados com o auxílio do programa *EndNote Web 3.3* e excluídas duplicatas ou publicações anteriores a janeiro de 2004. Esse ano foi utilizado como uma margem de segurança para evitar perda de artigos de efetividade, publicados inicialmente a partir de 2006, período de introdução da vacinação universal contra o rotavírus.

Foram excluídas publicações de pesquisa em adultos e em animais, artigos de revisão, *guidelines*, editoriais e estudos de simulação baseados em modelos matemáticos. Também

foram retiradas aquelas sem clara evidência do tipo de desenho e as que avaliaram a efetividade da vacinação sem definição específica de qual vacina foi responsável pelos resultados obtidos; ou no caso de utilização universal das duas vacinas em uma mesma população. Estudos com populações específicas e características particulares, como infectados pelo vírus da imunodeficiência humana ou outras doenças subjacentes, também foram excluídos dessa revisão.

Os títulos ou resumos captados nessa primeira pesquisa foram analisados individualmente por dois pares de revisores (SHCM/PB e SHCM/CAFA) e selecionados de maneira independente. As divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, pelo terceiro revisor (PB ou CAFA, de acordo com a dupla divergente). Na primeira etapa, um artigo foi buscado na íntegra quando houve suspeita de sua relevância pelo título e na ausência de seu resumo.

Na fase seguinte, os artigos foram lidos na íntegra e, entre os aprovados, os dados foram extraídos, também de forma independente, pelos mesmos pares de revisores.

Posteriormente foi realizada busca manual na lista de referências dos artigos selecionados.

### **3. Coleta**

A exposição considerada na busca foi presença de vacinação, tanto no nível individual (em estudos coortes, casos-controle ou seccionais), como no nível agregado (em estudos ecológicos). O desfecho de interesse utilizado foi efetividade da vacinação para rotavírus, incluindo a vacina monovalente Rotarix® ou a vacina pentavalente Rotateq®.

Os critérios utilizados para a avaliação da efetividade foram: a redução no número de internações, nos casos de diarreia aguda grave, na mortalidade ou no número de atendimentos

ambulatoriais ou de emergência por gastroenterite, seja por rotavírus ou por todas as outras etiologias de diarreia em crianças.

Para a extração dos dados dos artigos selecionados após a leitura na íntegra, foi utilizado um formulário padronizado para cada artigo, conforme APÊNDICE 2.

#### **4. Análise**

Os artigos selecionados para a revisão sistemática foram avaliados quanto à qualidade metodológica de acordo com os critérios validados no Instrumento “*Methodological Index for Non-Randomized Studies*” (MINORS, ANEXO 1) para estudos observacionais (Slim, 2003). Esse método foi utilizado para avaliação de qualidade de estudos coortes, seccionais e casos-controle. Ele apresenta 12 itens, nos quais oito são para a pontuação de todos os artigos e os quatro itens adicionais apenas para os casos-controle. Para cada item, pontua-se “zero” para não informado, “um” para informado inadequadamente e “dois” para informado adequadamente. Dessa forma, o escore máximo e considerado ideal é de 16 pontos para estudos de coorte e seccionais e 24 para os casos-controle. No caso dos estudos ecológicos, o Instrumento MINORS foi adaptado para contemplar as especificidades desse tipo de desenho, conforme ANEXO 2. Esses instrumentos para avaliação de qualidade foram utilizados de forma independente e pelos mesmos pares de revisores, sem objetivo de aplicá-los como critério de exclusão.

### **Resultados**

A busca inicial nas bases de dados SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED, LILACS e EMBASE forneceu 2061 referências. Após retirada das duplicatas e das

publicações anteriores a janeiro de 2004 foram obtidos 570 títulos ou resumos. Pelo consenso no sistema de duplas SHCM/CAFA e SHCM/PB e utilizando os critérios pré-definidos, foram excluídos 497 títulos ou resumos e selecionados 73 artigos para leitura na íntegra. Entre eles, foram excluídos 51 artigos, conforme critérios demonstrados no fluxograma abaixo (Figura 1).

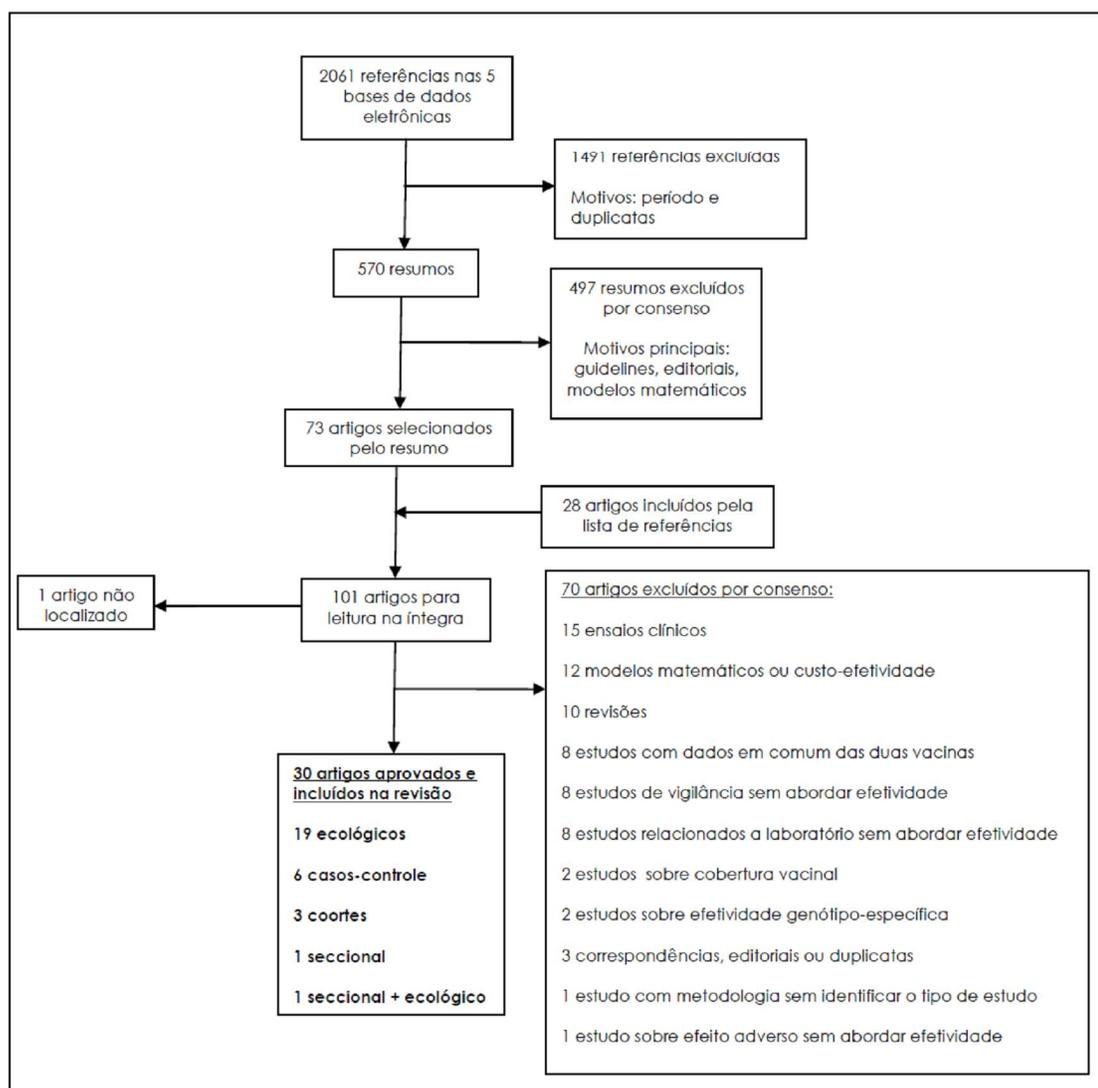


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Ao final dessa primeira etapa, 21 artigos foram selecionados, passando então para a etapa seguinte de busca na lista de referências. Foi excluído um artigo em alemão porque não

foi encontrado e, apesar de apresentar a palavra efetividade no título, entre suas palavras-chave havia os termos “controlled study” e “drug efficacy” ” (Zeitschrift fur Gastroenterologie 2009), que julgamos indicar um ensaio clínico e sem relevância para a presente revisão. Na etapa de procura pelas listas de referência foram encontrados 28 artigos, dos quais nove foram aprovados para a inclusão nesta revisão após a leitura na íntegra, utilizando os mesmos critérios de exclusão da primeira etapa. Ao final das buscas, 30 artigos foram relacionados para a seleção desta revisão, dos quais 19 estudos ecológicos, seis casos-controle, três coortes, um seccional e um com dados seccionais e ecológicos (Gurgel, 2009).

As tabela 1 e 2 listam os artigos incluídos nessa revisão relacionados à vacina Rotarix® e Rotateq®, respectivamente, com a cobertura vacinal, avaliação de qualidade, período de observação e efetividade de acordo com os desfechos considerados e faixa etária.

Tabela 1. Eficácia da vacina Rotarix®

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Eficácia (IC 95%)
<b>ESTUDOS SECCIONAIS</b>						
Guevara, 2008 (Panamá)	Idade N.L. <sup>1</sup> 1 dose: 66,5% (2007) 2 doses: 57,9% (2007)	10/16	2005-2007 sazonal <sup>2</sup>	Hospitalização por gastroenterite	< 1 ano 2 meses a 5 anos 2 meses a 5 anos 2 meses a 5 anos	RR <sup>3</sup> 1,07 (0,93 a 1,24, p=0,39) RR 1,12 (0,87 a 1,44, p=0,39) RR 1,01 (0,75 a 1,34, p=0,92) RR 1,29 (0,32 a 5,17, p= 1,00)
Gurgel, 2009 (Brasil)	< 2 anos Doses N.L.: 41% (2006-2008)	7/16	2006-2008	Atendimento de emergência por rotavírus	Faixa etária elegível <sup>4</sup>	79% (N.L.)
<b>ESTUDOS ECOLÓGICOS</b>						
do Carmo, 2011 (Brasil)	< 1 ano 2 doses: 80% (2007) 2 doses: 84% (2009)	15/16	2002-2009 sazonal	Hospitalização por diarreia Mortes por diarreia	< 1 ano 1 ano 2 anos a 4 anos < 1 ano 1 ano 2 anos a 4 anos	25% (14 a 34) 21% (7 a 33) 7% (-7 a 19) 22% (6 a 35) 28% (6 a 45) 4% (30 a 29)
Esparza-Aguilar, 2009 (México)	Idade N.L. Doses N.L.: 56,2% (2008)	7/16	2000-2007 2006-2007 2006-2007	Mortalidade por diarreia Mortalidade por diarreia Mortalidade por diarreia	< 5 anos < 1 ano 1 ano a 4 anos	42% (N.L.) 15,8% (N.L.) 22,7% (N.L.)
Gurgel, 2009 (Brasil)	Idade N.L. Doses N.L.: 84,6% Aracajú (2007) Doses N.L.: 90,3% Sergipe (2007) Doses N.L.: 80,1% Brasil (2007)	7/16	2003-2007	Atendimento de emergência por diarreia Hospitalização por diarreia - Aracajú Hospitalização por diarreia - Sergipe	< 5 anos N.I.	89,9% (N.L.) 56% (N.L.) 45% (N.L.)
Lanzieri, 2010 (Brasil)	< 1 ano 2 doses: 46,5% (2006) 2 doses: 78,3% (2007)	10/16	2006 2007	Hospitalização por diarreia Hospitalização por diarreia	< 1 ano 1 ano a 4 anos < 1 ano 1 ano a 4 anos	25,8% (N.L.) - 7% (N.L.) 48,2% (N.L.) 19,1% (N.L.)
Lanzieri, 2011 (Brasil)	< 1 ano 1 dose: 60% (2006) 1 dose: 85% (2007) 1 dose: 90% (2008) 2 doses: 39% (2006) 2 doses: 72% (2007) 2 doses: 77% (2008)	11/16	2007 2008 2007 2008	Mortes por diarreia Mortes por diarreia Mortes por diarreia Mortalidade por diarreia	< 1 ano 1 ano a 4 anos < 1 ano 1 ano a 4 anos < 1 ano 1 ano a 4 anos < 1 ano 1 ano a 4 anos	36% (27 a 55) 28% (15 a 48) 45% (37 a 64) 34% (0 a 48) 30% (19 a 41) 29% (10 a 49) 39% (29 a 49) 33% (15 a 52)

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)
Molto, 2011 (Panamá)	Idade N.I. 1 dose: 93% (2007) 1 dose: 94% (2008) 2 doses: 65% (2007) 2 doses: 72% (2008)	13/16	2007	Hospitalização por diarreia	< 5 anos	22% (N.I.)
					< 1 ano	15% (N.I.)
			2007 sazonal	Hospitalização por diarreia	1 ano a 4 anos	26% (N.I.)
					< 5 anos	33% (N.I.)
					< 1 ano	37% (N.I.)
					1 ano a 4 anos	32% (N.I.)
			2008	Hospitalização por diarreia	< 5 anos	37% (N.I.)
					< 1 ano	31% (N.I.)
					1 ano a 4 anos	40% (N.I.)
					< 5 anos	58% (N.I.)
2008 sazonal	Hospitalização por diarreia	< 1 ano	55% (N.I.)			
		1 ano a 4 anos	59% (N.I.)			
Quintanar-Solares, 2011 (México)	≤ 12 meses 1 dose: 74% (2008) 1 dose: 89% (2009)	13/16	2008 sazonal	Hospitalização por diarreia	< 5 anos	11% (N.I.)
					≤ 11 meses	25% (N.I.)
			2008 sazonal	Hospitalização por diarreia	12 meses a 23 meses	- 1% (N.I.)
					24 meses a 59 meses	-9% (N.I.)
					< 5 anos	40% (N.I.)
					≤ 11 meses	52% (N.I.)
			2009 sazonal	Hospitalização por diarreia	12 meses a 23 meses	43% (N.I.)
					24 meses a 59 meses	-2% (N.I.)
					< 5 anos	35% (29 a 39, p<0,001)
					≤ 11 meses	41% (36 a 47, p<0,001)
2008	Mortes por diarreia	12 meses a 23 meses	29% (17 a 39, p<0,001)			
		24 meses a 59 meses	7% (-14 a 26, p=0,44)			
2008 sazonal	Mortes por diarreia	≤ 11 meses	45% (N.I.)			
		12 meses a 23 meses	37% (N.I.)			
		≤ 11 meses	66% (N.I.)			
		12 meses a 23 meses	68% (N.I.)			
2008-2010 2008-2010 sazonal	Mortalidade por diarreia	< 5 anos	46% (42 a 50)			
		< 5 anos	56% (49 a 63)			
Richardson, 2010 (México)	≤ 11 meses 1 dose: 74% (2007) 2 doses: 51% (2007)	14/16	2008	Mortes por diarreia	< 5 anos	35% (29 a 39, p<0,001)
					≤ 11 meses	41% (36 a 47, p<0,001)
			2008 sazonal	Mortes por diarreia	12 meses a 23 meses	29% (17 a 39, p<0,001)
					24 meses a 59 meses	7% (-14 a 26, p=0,44)
					≤ 11 meses	45% (N.I.)
					12 meses a 23 meses	37% (N.I.)
			2009 sazonal	Mortes por diarreia	≤ 11 meses	66% (N.I.)
					12 meses a 23 meses	68% (N.I.)
					< 5 anos	46% (42 a 50)
					< 5 anos	56% (49 a 63)
Richardson, 2011 (México)	≤ 2 anos ≥ 1 dose: 78-89% (ano N.I.)	7/16	2008-2010 2008-2010 sazonal	Mortalidade por diarreia	< 5 anos	46% (42 a 50)
					< 5 anos	56% (49 a 63)

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)
Sáfadi, 2010 (Brasil)	12 meses 2 doses: 54% (2006) 2 doses: 78% (2007) 2 doses: 81% (2008)	10/16	2004-2008	Hospitalização por rotavírus	< 5 anos ≤ 11 meses 12 meses a 23 meses 24 meses a 59 meses	59% (N.I.) 82,1% (N.I.) 73% (N.I.) 29,4% (N.I.) 29% (N.I.)
Yen, 2011A (El Salvador)	< 1 ano 1 dose: 78% (2009) 1 ano a 2 anos 1 dose: 89% (2009) 2 anos a 3 anos 1 dose: 84% (2009)	11/16	2008	Hospitalização por gastroenterite	< 5 anos	10% (8 a 11)
			2008 sazonal	Atendimento por diarreia	< 5 anos	48% (47 a 48)
			2009	Atendimento por diarreia	< 5 anos	9% (8 a 10)
			2009 sazonal	Atendimento por diarreia	< 5 anos	35% (34 a 35)
			2008	Hospitalização por diarreia	< 5 anos < 1 ano 1 ano a 2 anos 2 anos a 3 anos 3 anos a 4 anos 4 anos a 5 anos	81% (78 a 84) 84% (80 a 88) 86% (82 a 89) 65% (50 a 75) 41% (-7 a 68) 68% (29 a 85)
2009	Hospitalização por diarreia	< 5 anos < 1 ano 1 ano a 2 anos 2 anos a 3 anos 3 anos a 4 anos 4 anos a 5 anos	69% (65 a 73) 79% (74 a 83) 79% (73 a 83) 46% (27 a 60) -95% (-206 a -25) 11% (-58 a 50)			
<b>ESTUDOS COORTE</b>						
Vieira, 2011 (Brasil)	N.I.	8/16	2008	Casos de diarreia aguda (vacinados)	Faixa etária elegível	40,2% (N.I.)
			2008	Casos de diarreia aguda (não vacinados)	N.I.	50% (N.I.)
<b>ESTUDOS CASOS-CONTROLE</b>						
de Palma, 2010 (El Salvador)	Faixa etária elegível 1 dose (caso): 22% (2007-2009) 2 doses (caso): 47% (2007-2009) 1 dose (controle): 21% (2007-2009) 2 doses (controle): 64% (2007-2009)	19/24	2007-2009 sazonal	Hospitalização por rotavírus	Faixa etária elegível 1 dose	51% 1 (26 a 67)
					Faixa etária elegível 2 doses	76% 2 (64 a 84)
					6 meses a 11 meses	83% (68 a 91)
					12 meses a 24 meses	59% (27 a 77)
					Faixa etária elegível 1 dose	36% (-9 a 63)
					Faixa etária elegível 2 doses	73% (56 a 84)
					6 meses a 11 meses	79% (47 a 91%)
					12 meses a 24 meses	58% (21 a 78)

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)	
(continuação) de Palma, 2010 (El Salvador)	Faixa etária elegível	19/24	2007-2009 sazonal	Hospitalização por rotavírus RV $\geq$ 15	Faixa etária elegível 1 dose	45% (-60 a 81)	
	2 doses (caso): 22% (2007-2009)				Faixa etária elegível 2 doses	83% (52 a 94)	
Justino, 2011 (Brasil)	1 dose (controle): 21% (2007-2009)	22/24	2008-2009	Hospitalização por rotavírus	6 meses a 11 meses	92% (46 a 99)	
	2 doses (controle): 64% (2007-2009)				12 meses a 24 meses	58% (-67 a 89)	
	Faixa etária elegível				Controle 1	Controle 2	
	$\geq$ 1 dose (casos): 68% (2008-2009)				3 meses a 11 meses $\geq$ 1 dose	88,9% (63,4 a 96,6)	60,5% (28,2 a 78,3)
	2 doses (casos): 53,7% (2008-2009)				3 meses a 11 meses 2 doses	95,7% (67,8 a 99,4)	55,6% (12,3 a 77,5)
	$\geq$ 1 dose (controle 1): 85,3% (2008-2009)				$\geq$ 12 meses $\geq$ 1 dose	48% (16,5 a 67,6)	34,9% (4,3 a 55,6)
	2 doses (controle 1): 74,0% (2008-2009)				$\geq$ 12 meses 2 doses	65,1% (37,2 a 80,3)	32,1% (-3,7 a 55,5)
	$\geq$ 1 dose (controle 2): 76,3% (2008-2009)				Faixa etária elegível 2 doses	72,7% (43,0 a 87,0)	25,6% (-20,2 a 54,0)
	2 doses (controle 2): 60,7% (2008-2008)				Faixa etária elegível 2 doses	78,8% (52,1 a 90,6)	53,7% (20,2 a 73,1)
					Faixa etária elegível 2 doses	90,0% (21,9 a 98,7)	28,6% (-125,1 a 77,3)
Snelling, 2009 (Austrália)	N.I.	15/24	2007 sazonal	Hospitalização por gastroenterite	Faixa etária elegível $\geq$ 1 dose	66,6% (28,6 a 84,4)	
					Faixa etária elegível 2 doses	77,7% (40,2 a 91,7)	
					Faixa etária elegível $\geq$ 1 dose	72,2% (30,0 a 89,0)	
					Faixa etária elegível 2 doses	83,2% (41,7 a 95,1)	
					Faixa etária elegível $\geq$ 1 dose	57,1% (<0 a 83,3)	
	Faixa etária elegível 2 doses	84,5% (23,4 a 96,9)					

<sup>1</sup> Não informado

<sup>2</sup> Período de sazonalidade do rotavírus

<sup>3</sup> Risco relativo

<sup>4</sup> Faixa etária elegível para a vacinação

<sup>5</sup> Tabela de Ruesca e Vesikari

Tabela 2. Efeetividade da vacina Rotateq®

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efeetividade (IC 95%)
<b>ESTUDOS ECOLÓGICOS</b>						
Becker-Drepps, 2011 (Nicarágua)	Faixa etária elegível <sup>1</sup> 3 doses: 61% - 82% (2007)	13/16	2003-2009 sazonal <sup>2</sup> 2007-2009	Casos de diarreia aguda Mortalidade por diarreia	< 1 ano 12 meses a 59 meses < 5 anos	IRR <sup>3</sup> 0,85 (0,71 a 1,02) IRR 1,1 (0,9 a 1,34) 20,4% (N.I.)
Bégné, 2010 (E.U.A.)	Faixa etária elegível ≥ 1 dose: 11,1% (2006-2007) ≥ 1 dose: 40,3% (2007-2008) ≥ 1 dose: 45,6% (2008-2009)	9/16	2004-2009 sazonal	Atendimentos ambulatoriais por diarreia Hospitalização por gastroenterite	< 1 ano 1 ano a 2 anos 2 anos a 5 anos < 5 anos 1 ano a 2 anos 2 anos a 5 anos < 5 anos	OR <sup>4</sup> 0,71 (0,64 a 0,78) OR 0,78 (0,70 a 0,88) OR 0,82 (0,75 a 0,90) OR 0,77 (0,73 a 0,82) OR 0,51 (0,37 a 0,72) OR 0,46 (0,28 a 0,73) OR 0,49 (0,32 a 0,76) OR 0,5 (0,39-0,62)
				Hospitalização e atendimento por rotavírus	< 1 ano 1 ano a 2 anos 2 anos a 5 anos < 5 anos	OR 0,15 (0,05 a 0,46) OR 0,22 (0,10 a 0,50) OR 0,59 (0,31 a 1,10) OR 0,33 (0,22 a 0,51)
				Hospitalização por diarreia em 10 hospitais-sentinela	1 mês a 11 meses 12 meses a 23 meses 24 meses a 35 meses 36 meses a 59 meses 60 meses a 18 anos	37% (N.I.) <sup>5</sup> 45% (N.I.) 36% (N.I.) 37% (N.I.) 9% (N.I.)
				Hospitalização por rotavírus em 10 hospitais-sentinela	1 mês a 11 meses 12 meses a 23 meses 24 meses a 35 meses 36 meses a 59 meses 60 meses a 18 anos	84% (N.I.) 86% (N.I.) 76% (N.I.) 88% (N.I.) 70% (N.I.)
Chang, 2009 (E.U.A.)	3 meses 1 dose: 58% (2007)	10/16	2003-2008	Hospitalização por diarreia em todo o estado de NY	1 mês a 11 meses 12 meses a 23 meses 24 meses a 35 meses 36 meses a 59 meses 60 meses a 18 anos	35% (N.I.) 35% (N.I.) 31% (N.I.) 33% (N.I.) 12% (N.I.)
				Hospitalização por rotavírus em todo o estado de NY	1 mês a 11 meses 12 meses a 23 meses 24 meses a 35 meses 36 meses a 59 meses 60 meses a 18 anos	84% (N.I.) 83% (N.I.) 70% (N.I.) 79% (N.I.) 70% (N.I.)
Clark, 2009 (E.U.A.)	Idade N.I. Doses N.I.: 60% (2008)	10/16	2005-2008	Gastroenterite por rotavírus	N.I.	87% (N.I.)

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)
Cortes, 2011 (E.U.A.)	< 1 ano ≥ 1 dose: 64% (2007) ≥ 1 dose: 73% (2008)	14/16	2007-2008	Hospitalização por rotavírus	< 5 anos	75% (72 a 77)
					< 1 ano	81% (77 a 84)
			2008-2009	Hospitalização por rotavírus	1 ano	72% (69 a 76)
					2 anos a 4 anos	72% (67 a 76)
			2007-2008	Hospitalização por diarreia	< 5 anos	60% (58 a 63)
					< 1 ano	78% (74 a 81)
			2008-2009	Hospitalização por diarreia	1 ano	74% (71 a 77)
					2 anos a 4 anos	26% (19 a 32)
			2008 sazonal	Hospitalização por diarreia	< 5 anos	33% (31 a 35)
					< 1 ano	24% (20 a 27)
			2009 sazonal	Hospitalização por diarreia	1 ano	41% (38 a 44)
					2 anos a 4 anos	34% (31 a 37)
			2007-2008	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	25% (23 a 27)
					< 1 ano	30% (27 a 34)
			2008-2009	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	38% (35 a 41)
					2 anos a 4 anos	9% (5 a 13)
			2008 sazonal	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	47% (45 a 49)
					< 1 ano	41% (37 a 45)
			2009 sazonal	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	53% (50 a 56)
					2 anos a 4 anos	46% (42 a 49)
2007-2008	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	34% (32 a 36)			
		< 1 ano	41% (37 a 45)			
2008-2009	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	49% (46 a 52)			
		2 anos a 4 anos	12% (8 a 16)			
2008 sazonal	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	9% (7 a 10)			
		< 1 ano	4% (1 a 6)			
2009 sazonal	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	13% (11 a 15)			
		2 anos a 4 anos	9% (7 a 11)			
2007-2008	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	-2% (-3 a 0)			
		< 1 ano	13% (11 a 15)			
2008-2009	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	8% (6 a 10)			
		2 anos a 4 anos	-19% (-21 a -17)			
2008 sazonal	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	23% (22 a 25)			
		< 1 ano	24% (21 a 26)			
2009 sazonal	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	28% (26 a 30)			
		2 anos a 4 anos	19% (16 a 21)			
2007-2008	Atendimento de emergência por diarreia	< 5 anos	6% (4 a 7)			
		< 1 ano	24% (22 a 26)			
2008-2009	Atendimento de emergência por diarreia	1 ano	20% (18 a 22)			
		2 anos a 4 anos	-20% (-22 a -17)			

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Defeitos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)			
(continuação) Cortese, 2011 (E.U.A.)	≤ 1 ano ≥ 1 dose: 64% (2007) ≥ 1 dose: 73% (2008)	14/16	2007-2008	Atendimentos ambulatoriais por diarreia	< 5 anos	3% (3 a 4)			
					< 1 ano	6% (5 a 7)			
			2008-2009	1 ano	5% (4 a 5)				
				2 anos a 4 anos	0% (-1 a 1)				
				< 5 anos	-1% (-1 a 0)				
				< 1 ano	13% (12 a 13)				
				1 ano	1% (0 a 2)				
				2 anos a 4 anos	-13% (-14 a -12)				
			2008 sazonal	≥ 1 dose: 64% (2007) ≥ 1 dose: 73% (2008)	14/16	2008 sazonal	Atendimentos ambulatoriais por diarreia	< 5 anos	15% (15 a 16)
								< 1 ano	21% (20 a 22)
1 ano	18% (17 a 19)								
2 anos a 4 anos	8% (7 a 9)								
2009 sazonal	≥ 1 dose: 64% (2007) ≥ 1 dose: 73% (2008)	14/16	2009 sazonal	Atendimentos ambulatoriais por diarreia	< 5 anos	8% (7 a 8)			
					< 1 ano	24% (23 a 24)			
					1 ano	13% (12 a 14)			
					2 anos a 4 anos	-10% (-11 a -9)			
Cortese, 2010 (E.U.A.)	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008	Hospitalização por gastroenterite	< 1 ano	30% (24 a 39)			
					1 ano	45% (39 a 51)			
			2003-2008 sazonal	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008 sazonal	Hospitalização por gastroenterite	2 anos	41% (38 a 46)
								3 anos a 4 anos	35% (33 a 36)
								< 1 ano	69% (60 a 74)
								1 ano	74% (69 a 77)
								2 anos	70% (67 a 73)
								3 anos a 4 anos	67% (49 a 76)
			2003-2008	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008	Hospitalização por rotavírus	< 1 ano	81% (77 a 84)
								1 ano	79% (72 a 88)
2 anos	69% (53 a 80)								
3 anos a 4 anos	78% (75 a 82)								
2003-2008	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008	Atendimento de emergência ou <24h por gastroenterite	< 1 ano	19% (11 a 25)			
					1 ano	19% (13 a 24)			
					2 anos	14% (11 a 17)			
					3 anos a 4 anos	9% (6 a 11)			
2003-2008 sazonal	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008 sazonal	Atendimento de emergência ou <24h por gastroenterite	< 1 ano	65% (54 a 74)			
					1 ano	60% (46 a 69)			
					2 anos	56% (39 a 68)			
					3 anos a 4 anos	55% (36 a 67)			
					< 1 ano	12% (5 a 20)			
					1 ano	16% (11 a 20)			
2003-2008	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008	Atendimentos ambulatoriais por gastroenterite	2 anos	13% (8 a 16)			
					3 anos a 4 anos	15% (13 a 18)			
					< 1 ano	62% (46 a 70)			
					1 ano	60% (44 a 98)			
2003-2008 sazonal	≤ 1 ano ≥ 1 doses: 57% (2007-2008)	11/16	2003-2008 sazonal	Atendimentos ambulatoriais por gastroenterite	2 anos	56% (36 a 66)			
					3 anos a 4 anos	57% (34 a 71)			

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)
Curns, 2010 (E.U.A)	Faixa etária elegível 1 dose : 49% (2007) 1 dose : >50% (2008) 3 doses: 3% (2007) 3 doses: 33,3% (2008)	14/16	2007	Hospitalização por diarreia	<2 meses	10,6% (N.I., p<0,001)
					3 meses a 5 meses	28,5% (N.I., p<0,001)
					6 meses a 11 meses	21,9% (N.I., p<0,001)
					12 meses a 17 meses	9,5% (N.I., p<0,001)
					18 meses a 23 meses	14,9% (N.I., p<0,001)
					24 meses a 35 meses	12,1% (N.I., p<0,001)
					36 meses a 47 meses	17,5% (N.I., p<0,001)
					<2 meses	18,3% (N.I., p<0,001)
					3 meses a 5 meses	28,2% (N.I., p<0,001)
					6 meses a 11 meses	42,3% (N.I., p<0,001)
					12 meses a 17 meses	50,1% (N.I., p<0,001)
					18 meses a 23 meses	50,2% (N.I., p<0,001)
24 meses a 35 meses	43,1% (N.I., p<0,001)					
36 meses a 47 meses	44,6% (N.I., p<0,001)					
48 meses a 59 meses	43,4% (N.I., p<0,001)					
Payne, 2011 (E.U.A)	6 meses a 11 meses ≥ 1 dose: 30,3% (2007) ≥ 1 dose: 76,7% (2008) ≥ 1 dose: 80,9% (2009)	14/16	2008 sazonal	Hospitalização por rotavírus	< 3 anos	89% (N.I.)
			2009 sazonal		55% (N.I.)	
			2007 sazonal		9% (N.I.)	
			2008 sazonal		87% (N.I.)	
			2009 sazonal		88% (N.I.)	
			2007 sazonal		12% (N.I.)	
			2008 sazonal		96% (N.I.)	
			2009 sazonal		75% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		50% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		47% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		55% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		48% (N.I.)	
Yen, 2011B (E.U.A)	Faixa etária elegível ≥ 1 dose : 57% (2007-2008) ≥ 1 dose : 80% (2008-2009)	13/16	2007-2008 sazonal	Hospitalização por diarreia	< 5 anos	29% (N.I.)
			2008-2009 sazonal		29% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		9% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		7% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		83% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		85% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		81% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		80% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		66% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		66% (N.I.)	
			2007-2008 sazonal		74% (N.I.)	
			2008-2009 sazonal		74% (N.I.)	
2007-2008 sazonal	41% (N.I.)					
2008-2009 sazonal	41% (N.I.)					

Autor, ano (país)	Cobertura vacinal (%)	Avaliação de qualidade	Período de observação	Desfechos considerados	Faixa etária	Efetividade (IC 95%)
<b>ESTUDOS COORTE</b>						
Gagneur, 2011 (França)	Faixa etária elegível ≥ 1 dose: 51,3% (2007-2009) 3 doses: 47,1% (2007-2009)	11/16	2002-2009 sazonal	Hospitalização por rotavírus	Faixa etária elegível	98% (83 a 100)
Wang, 2010 (E.U.A.)	N.I.	9/16	2006-2008 sazonal	Hospitalização e atendimento de emergência por rotavírus Atendimento ambulatorial por rotavírus Hospitalização e atendimento de emergência por gastroenterite Atendimento ambulatorial por gastroenterite	< 1 ano	100% (87 a 100) 96% (76 a 100) 59% (46 a 69) 27% (22 a 33)
<b>ESTUDOS CASOS-CONTROLE</b>						
Boom, 2010 (E.U.A.)	Faixa etária elegível 3 doses (casos): 7% (2008) 3 doses (casos): 29% (2009) 3 doses (controle 1): 46% (2008) 3 doses (controle 1): 69% (2009) 3 doses (controle 2): 43% (2008) 3 doses (controle 2): 65% (2009)	13/24	2008 sazonal 2009 sazonal 2008-2009 sazonal	Gastroenterite por rotavírus	Faixa etária elegível 3 doses Faixa etária elegível 3 doses Faixa etária elegível 3 doses 6 meses a 11 meses 3 doses ≥ 12 meses 3 doses	Controle 1 90% (70 a 96) 80% (45 a 93) 83% (66 a 91) 93% (69 a 98) 78% (51 a 90) Controle 2 89% (65 a 96) 80% (47 a 92) 86% (72 a 93) 92% (62 a 98) 84% (64 a 93)
Patel, 2009 (Nicarágua)	Faixa etária elegível: 1 dose (casos): 12% (2007-2008) 2 doses (casos): 15% (2007-2008) 3 doses (casos): 55% (2007-2008) 1 doses (controles): 15% (2007-2008) 2 doses (controles): 17% (2007-2008) 3 doses (controles): 57% (2007-2008)	22/24	2007-2008	Hospitalização por rotavírus Necessidade de hidratação venosa por rotavírus Diarréia por rotavírus RV <sup>6</sup> ≤ 10 Diarréia por rotavírus RV ≥ 11 Diarréia por rotavírus RV ≥ 15	Faixa etária elegível 1 dose Faixa etária elegível 2 doses Faixa etária elegível 3 doses Faixa etária elegível 1 dose Faixa etária elegível 2 doses Faixa etária elegível 3 doses Faixa etária elegível 3 doses Faixa etária elegível 3 doses	Controle 1 52% (14 a 73) 41% (-2 a 65) 43% (9 a 64) 51% (12 a 73) 49% (11 a 71) 48% (15 a 68) 23% (-74 a 66) 52% (18 a 72) 73% (18 a 91) Controle 2 60% (24 a 78) 49% (10 a 71) 49% (17 a 68) 58% (18 a 78) 55% (19 a 75) 47% (12 a 67) 4% (-120 a 58) 63% (34 a 80) 86% (46 a 96)
Saat, 2011 (E.U.A.)	Faixa etária elegível: ≥ 1 dose (casos): 11% (2007) ≥ 1 dose (casos): 22% (2009) ≥ 1 dose (controle 1): 28% (2007) ≥ 1 dose (controle 1): 62% (2009) ≥ 1 dose (controle 2): 30% (2007) ≥ 1 dose (controle 2): 65% (2009)	20/24	2006-2009 sazonal	Hospitalização por rotavírus Atendimento de emergência por rotavírus	Faixa etária elegível 1 dose Faixa etária elegível 2 doses Faixa etária elegível 3 doses Faixa etária elegível 1 dose Faixa etária elegível 2 doses Faixa etária elegível 3 doses	Controle 1 89% (16 a 99) 89% (-93 a 99) 95% (48 a 99) 82% (50 a 93) 75% (-64 a 96) 82% (31 a 95) 74% (16 a 92) Controle 2 94% (55 a 99) N.I. 82% (50 a 93) 45% (-80 a 83) 81% (45 a 93) 88% (64 a 96)

<sup>1</sup> Faixa etária elegível para a vacinação

<sup>2</sup> Período de sazonalidade do rotavírus

<sup>3</sup> Risco relativo de incidência

<sup>4</sup> Odds ratio

<sup>5</sup> Não informado

<sup>6</sup> Tabela de Ruuska e Vesikari

## **1. Avaliação dos desfechos**

### 1.1 Estudos Seccionais:

Os dois estudos seccionais incluídos nessa revisão avaliaram a efetividade da vacina Rotarix®. O primeiro deles, realizado no Panamá, considerou como desfecho o número de hospitalizações, complicações e mortalidade por gastroenterite e observou-se aumento no número de gastroenterite aguda grave após a introdução da vacinação, com risco relativo de 1,01 para complicações por gastroenterite a 1,29 para mortalidade por gastroenterite, ambos na faixa etária de dois meses a cinco anos de vida (Guevara, 2008). É importante ressaltar que nesse primeiro estudo, os resultados não foram estatisticamente significativos. O segundo concluiu que a redução dos atendimentos de emergência por rotavírus foi de 79% para a faixa etária elegível para a vacinação (Gurgel, 2009).

### 1.2. Estudos ecológicos:

Entre os 20 estudos ecológicos incluídos, 11 avaliaram a efetividade da vacina Rotarix® e nove avaliaram a efetividade da vacina Rotateq®. O período de avaliação máximo foi de 2006 até 2009, três anos completos após a introdução da imunização. Um estudo realizado no México avaliou a mortalidade até o ano de 2010 porém como a vacinação universal iniciou em 2007 nesse país, também avaliou apenas três anos completos de efetividade (Richardson, 2011).

Entre os dois artigos com a vacina Rotateq® que compararam o número de atendimentos ambulatoriais com os atendimentos de emergência por diarreia dentro do mesmo estudo (Cortese, 2010; Cortes, 2011), os resultados foram semelhantes quando

pareados por período e faixa etária. Entre os dois estudos sobre a vacina Rotarix® que avaliaram o número de atendimentos em geral (ambulatoriais e de emergência), foi observada uma redução desses atendimentos para entre 9 (Yen, 2011A) e 48% (Yen, 2011A). Em relação à vacina Rotateq®, entre os quatro estudos incluídos, o pior resultado foi de aumento de 20% no número de atendimentos por diarreia (Cortes, 2011) e o melhor resultado observado foi de redução de 65% (Cortese, 2010).

O desfecho hospitalização por diarreia foi citado em sete artigos relacionados à vacina Rotarix®. Foi constatada uma faixa de resultados entre aumento de 95% no número de internações a uma redução de 86% (Yen, 2011A). No estudo que comparou taxas de efetividade anuais com taxas sazonais da imunização, foram observados resultados divergentes, especialmente na faixa etária inferior a um ano (15% e 37%, respectivamente, no segundo ano da vacinação; Molto, 2011). Em relação à Rotateq®, entre os seis artigos que incluíram esse desfecho, a efetividade variou de 9 (Cortes, 2011; Chang, 2009) a 74% (Cortese, 2010). Quando comparadas taxas anuais com sazonais, houve resultados divergentes, especialmente na faixa etária inferior a um ano nos dois primeiros anos de imunização (30 e 69%, Cortese, 2010; 24 e 41%, Cortes, 2011; respectivamente). A vacina Rotarix® demonstrou efetividade para hospitalização por rotavírus entre 29,4 e 82,1% (Sáfadi, 2010). Para a imunização pentavalente (Rotateq®), a efetividade dos sete estudos analisados variou de 9 (Payne, 2011) a 96% (Payne, 2011). Entre os artigos que incluíram o quarto ano de vacinação, nota-se menor efetividade em relação ao terceiro ano apesar de maior cobertura vacinal (Yen, 2011A; Cortes, 2011; Yen, 2011B; Payne, 2011).

O desfecho redução de mortes ou mortalidade por diarreia foi avaliado em cinco estudos relacionados à vacina Rotarix®. Quando comparados em um mesmo artigo, tanto mortes quanto mortalidade apresentaram resultados semelhantes quando pareados por idade e faixa etária (Lanzieri, 2010). A efetividade variou de 4 (Do Carmo, 2011) a 68%

(Richardson, 2010). Apenas um estudo avaliou a vacinação pentavalente para esse desfecho e foi observada uma queda na mortalidade por diarreia de 20,4% (Becker Dreps, 2011).

Variações regionais importantes foram encontradas para a efetividade de ambas as vacinas. Entre os 20 estudos ecológicos, nove deles demonstraram diferenças na redução de hospitalização ou mortalidade, cinco relacionados à vacina Rotarix®. Do Carmo e colaboradores (2011) descreveram as variações nas cinco regiões brasileiras, com efetividade de 23%, 27%, 29%, 9% e 24% no norte, nordeste, sudeste, sul e centro-oeste, respectivamente, para hospitalização por diarreia em menores de um ano. No mesmo estudo, também é descrito redução da mortalidade por diarreia em menores de um ano de 25%, 20%, 24%, 33% e 11%, respectivamente nas mesmas regiões citadas. Em relação à vacina Rotateq®, Cortes e colaboradores (2011) demonstraram no ano de 2007-2008 redução de hospitalização por rotavírus em menores de cinco anos de 82%, 75%, 80% e 45% nas regiões nordeste, sudeste, sul e oeste dos E.U.A., respectivamente.

### 1.3. Estudos de coorte:

Entre os três estudos de coorte incluídos, um deles avaliou a efetividade da vacina Rotarix®. O resultado foi uma queda na incidência acumulada de diarreia aguda de 87 para 52 casos por 100 crianças entre os vacinados e 84 para 42 casos por 100 crianças entre os não vacinados do segundo para o terceiro ano de vacinação em massa. Também revelou um menor escore de gravidade Ruuska e Vesikari entre as crianças vacinadas em comparação com as não vacinadas na faixa etária de sete a onze meses, 5,6 e 8,9, respectivamente (Vieira, 2011).

Dois artigos avaliaram a imunização pentavalente. Um deles encontrou redução de 59% no número de hospitalizações e atendimentos de emergência por gastroenterite e de 27% no número de atendimentos ambulatoriais por gastroenterite. Também revelou redução de

96% dos atendimentos ambulatoriais por rotavírus (Wang, 2010). Em relação às hospitalizações por rotavírus (dois estudos incluídos na avaliação), foi encontrada a faixa de efetividade variando de 96% a 100% (Wang, 2010).

#### 1.4. Estudos casos-controle:

Entre os seis estudos casos-controle incluídos, os desfechos encontrados foram atendimento de emergência por rotavírus, hospitalização por gastroenterite e por rotavírus, além de hospitalização com escore de gravidade Ruuska e Vesikari maior ou igual a 11 e maior ou igual a 15.

A efetividade da vacina Rotarix® foi avaliada em três artigos. A redução de hospitalização por gastroenterite foi avaliada em apenas um estudo, cujo resultado foi de efetividade de 77,7% e quando considerado hospitalização com escore de gravidade maior ou igual a 11 foi de 83,2% (Snelling, 2009). Entre os três artigos que estudaram redução no número de hospitalizações por rotavírus, houve variação entre 32,1 e 95,7% (Justino, 2011). Quando considerado escore de gravidade maior ou igual a 11 (citado em dois estudos), a efetividade variou entre 53,7 (Justino, 2011) e 79% (De Palma, 2010). Já com escore de gravidade maior ou igual a 15 (citado em dois estudos), a efetividade para hospitalização por rotavírus variou entre 28,6 (Justino, 2011) e 92% (De Palma, 2010).

A efetividade da Rotateq® foi estudada em três artigos. Apenas um artigo avaliou a redução no número de atendimentos de emergência por rotavírus e o resultado variou entre 74 e 88% (Staat, 2011). Já para o número de hospitalizações por rotavírus, citado em três estudos, a efetividade variou entre 43 (Patel, 2009) e 95% (Staat, 2011). Considerando escore de gravidade maior ou igual a 11 e maior ou igual a 15 (um artigo), os resultados foram de 58 e 77%, respectivamente (Patel, 2009).

## 2. Avaliação de Qualidade

A avaliação de qualidade dos artigos demonstrou que os estudos casos-controle foram melhores, uma vez que obtiveram uma mediana de 19,5 pontos de um máximo de 24 (13/24 a 22/24), seguidos pelos ecológicos, com mediana de 11 pontos de um máximo de 16 (7/16 a 15/16). Na sequência, vieram os estudos de coorte, com mediana de 9 pontos de um máximo de 16 (8/16 a 11/16) e os seccionais, com mediana de 8,5 pontos de um máximo de 16 (7/16 a 10/16).

	<b>Escores mínimo e máximo</b>	<b>Mediana</b>
<b>Seccionais</b>	7/16 a 10/16	8,5/16
<b>Ecológicos</b>	7/16 a 15/16	11/16
<b>Coortes</b>	8/16 a 11/16	9/16
<b>Casos-controle</b>	13/24 a 22/24	19,5/24

Tabela 3: Escores mínimos e máximos encontrados na avaliação de qualidade

## 3. Cobertura Vacinal

A cobertura vacinal citada nos artigos foi calculada de forma e com critérios diferentes, alguns considerando apenas a faixa etária elegível para imunização, outros nivelando por idade, alguns considerando o número mínimo de uma dose e outros a vacinação completa. O ano utilizado para o cálculo também variou, desde o primeiro até o quarto ano após o início da imunização em massa. Além disso, alguns artigos utilizaram dados previamente divulgados e não a cobertura vacinal especificamente para a população estudada.

#### **4. Efetividade ano a ano**

Entre os 30 artigos, 11 deles fizeram um comparativo ano a ano de efetividade e, destes, cinco incluíram o quarto ano de programa de imunização universal. Foi observado que os resultados do terceiro ano de vacinação foram melhores que o segundo. Quando comparado o quarto em relação ao terceiro ano, dos seis artigos incluídos nessa análise, todos demonstraram resultados de efetividade inferiores no quarto ano de imunização universal. Em relação ao ano anterior, apenas em dois deles foi evidenciado um acréscimo discreto na efetividade de 1 a 9% para a faixa etária inferior a um ano, enquanto para todas as outras idades os resultados foram inferiores. Considerando entre todas as faixas etárias, a variação da efetividade encontrada no quarto em relação ao terceiro ano foi de 9 até 136% de aumento no número de hospitalizações por diarreia.

#### **Discussão**

A diarreia aguda ainda é um problema de saúde mundial, apesar de redução de sua incidência nos últimos anos. As duas vacinas atualmente em comercialização, Rotarix® e Rotateq®, foram introduzidas para uso universal em lactentes a partir do ano de 2006 e estão ainda em processo de comprovação de sua efetividade. Os estudos incluídos nessa revisão foram realizados em países da América do Sul, América Central, América do Norte e Oceania. Mais de 80% dos casos de morte por diarreia em todo o mundo está localizado na África e na Ásia (UNICEF/WHO, 2009). Apesar de países desses continentes poderem se beneficiar da vacinação universal contra o rotavírus, ainda existem poucas evidências comprovando a sua efetividade nessas nações.

O resultado mais consistente foi de redução no número de hospitalização por rotavírus relacionada à vacina pentavalente, com sete artigos ecológicos, duas coortes e três casos-controlé incluídos na análise, apesar de ter sido observada queda da efetividade no quarto ano após o início da imunização universal. De uma forma geral, quando comparado o número de hospitalizações por rotavírus com o número de hospitalizações por diarreia, observou-se que a efetividade da vacina Rotateq® obteve taxas melhores e mais congruentes quando pareados por faixa etária e ano vacinal correspondente. Isso demonstra a importância direta dessa vacina sobre esses resultados. Entre os estudos ecológicos, no total de 45 resultados de efetividade da vacina pentavalente para hospitalização por rotavírus, considerando todos os anos e idades, apenas sete deles (15,5%) foram menores do que 65%, justificados pela baixa cobertura vacinal ou pelas faixas etárias maiores, enquanto que para diarreia aguda 93,5% dos resultados foram abaixo de 65% (58 de 62). A efetividade da vacina monovalente para hospitalização por rotavírus foi avaliada em apenas um artigo ecológico e três casos-controlé e, portanto, mais estudos são necessários para comprovar esse benefício.

Em relação à mortalidade por diarreia, a vacina Rotarix® foi avaliada em um estudo seccional e em cinco estudos ecológicos e demonstrou ser efetiva especialmente em lactentes menores de um ano. A vacina Rotateq® foi avaliada em apenas um artigo e, portanto, mais estudos são necessários para comprovar esse benefício. Já a mortalidade por rotavírus não foi citada em nenhum trabalho e, portanto, não pode ser avaliada nesta revisão.

Os principais fatores influenciadores dos resultados considerados nos estudos foram faixa etária, período de sazonalidade do rotavírus, cobertura vacinal, diferenças regionais e o ano avaliado.

Os melhores resultados de efetividade foram encontrados na faixa etária inferior a dois anos e, especialmente, menores de um ano de vida. Isso pode ser justificado por dois motivos. O primeiro deles está relacionado à cobertura vacinal, pois apenas lactentes entre dois e seis

meses de vida são vacinados e a maioria dos estudos avaliou no máximo até três anos após o início da imunização em massa. Já foi demonstrado anteriormente que ambas as vacinas conferem imunidade de rebanho, ou seja, as crianças não vacinadas também se beneficiam da imunização em massa através de bloqueio de transmissão. Isso foi observado principalmente no terceiro ano de vacinação universal e justifica os resultados encontrados também em crianças mais velhas (CDC, 2009). Apesar disso, o efeito direto da imunização se dá na faixa etária elegível para tal. O segundo fator que poderia justificar esses resultados superiores na idade abaixo de dois anos de vida consiste no fato de que as maiores taxas de morbidade e mortalidade por diarreia aguda estão concentradas entre essas crianças, tornando claro o seu benefício principalmente nessa faixa etária.

O período de sazonalidade do rotavírus engloba a maior parte dos casos registrados ao longo de um ano e, dessa forma, a maior queda observada na doença diarreica aguda ocorre nessa época. Em áreas onde o perfil sazonal não é bem delimitado por nenhuma estação do ano, a efetividade observada apenas nesse período não se mostra nitidamente diferente do restante do ano.

Em relação à cobertura vacinal, a comparação dos resultados obtidos fica inapropriada uma vez que os critérios utilizados para o cálculo foram bastante heterogêneos. Porém o que se observa é que ela influencia diretamente a efetividade quando em níveis baixos. Já em níveis maiores, sugere-se que outros fatores também influenciam os resultados, uma vez que a efetividade no quarto ano após o início da imunização foi inferior ao terceiro ano, apesar de maior cobertura vacinal.

O primeiro ano de vacinação universal apresentou baixa efetividade, influenciada principalmente pela baixa cobertura vacinal ainda existente. Porém no terceiro ano, os resultados de efetividade foram acima do esperado para o período e cobertura vacinal existente, podendo ser justificados por efeito indireto (bloqueio de transmissão) da vacinação

em crianças não imunizadas (Parashar, 2009). O fato de haver resultados de efetividade inferiores no quarto ano em relação ao terceiro ano de imunização em massa justifica novos estudos que ampliem o período de observação, comparando as taxas a cada ano. Entre todos os estudos, o período de avaliação máximo após o início da imunização em massa foi de três anos completos. A alta prevalência de doenças diarreicas na faixa etária inferior a cinco anos torna necessária a elaboração de estudos que incluam no mínimo cinco anos de imunização universal. Dessa forma, o período mínimo para a observação deve ser a partir dos anos de 2006-2007 até 2011-2012, visto que neste último ano toda a faixa etária inferior a cinco anos torna-se elegível para a imunização.

As variações regionais de efetividade observadas nos estudos ecológicos podem ser justificadas pelas diferenças de cobertura vacinal, de condições sócio-econômicas, de taxas absolutas de mortalidade por diarreia, assim como também pelas características individuais das diferentes populações, interferindo diretamente na imunogenicidade das vacinas. Um estudo de eficácia da imunização monovalente realizado na África já havia demonstrado variações regionais de efetividade, justificadas pelo estado nutricional do indivíduo, presença de co-infecções entéricas, níveis de anticorpos anti-rotavírus presentes no leite materno e administração concomitante de mais de uma vacina oral, podendo interferir na imunogenicidade. Além disso, as diferenças regionais de circulação do rotavírus, com diferentes sorotipos circulantes, também podem interferir diretamente na efetividade da imunização (Madhi, 2010).

Apesar dos estudos casos-controlle apresentarem uma mediana superior a dos estudos ecológicos na avaliação de qualidade, esses últimos contribuíram com maior número de artigos, assim como mais variáveis e desfechos, possibilitando uma análise mais ampla dos resultados encontrados.

Foi demonstrado que após a introdução da imunização contra rotavírus, apesar da redução nos casos de diarreia aguda grave, ocorreu uma modificação no padrão epidemiológico das diarreias agudas, tornando-se mais prevalentes aqueles sorotipos do rotavírus não contemplados pela vacina (Nakagomi, 2008; Hull, 2011) ou outros agentes etiológicos (Bucardo, 2011). Dessa forma, estudos de vigilância epidemiológica sobre doenças diarreicas agudas são essenciais para se caracterizar melhor a efetividade das duas vacinas existentes no mercado atualmente. A avaliação da redução no número de hospitalização e mortalidade para gastroenterite por rotavírus e por todas as causas deve ser realizada de forma concomitante. Isso porque, na prática, a imunização torna-se inefetiva se por um lado reduzir a doença por rotavírus, porém permitir que outras etiologias de doença diarreica aguda aumentem a morbi-mortalidade.

A heterogeneidade dos estudos e a multiplicidade de desfechos impediram a obtenção de medidas combinadas para meta-análise.

Outra limitação dos estudos revistos consiste na variação de que diversas medidas profiláticas para gastroenterite aguda como condições de higiene e saneamento, aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida e estado nutricional das crianças poderiam atuar como confundidores na avaliação da efetividade da imunização contra o rotavírus e não foram avaliados em nenhum artigo incluído nessa revisão.

É importante ressaltar que o tratamento da diarreia aguda na infância também é essencial para a prevenção de gastroenterite grave e de mortalidade. Apenas 39% das crianças com diarreia aguda recebem terapêutica adequada nos países em desenvolvimento, com pouco progresso desde o ano 2000 (UNICEF/WHO, 2009). Dessa forma, investimentos em educação profissional e da população, assim como melhoria do atendimento primário à faixa etária infantil, também são necessários para a redução desses números.

Em conclusão, pode-se afirmar que são necessários mais estudos de vigilância epidemiológica das diarreias agudas com análise de possíveis fatores confundidores dos resultados, assim como de efetividade direta das vacinas, especialmente para as formas mais graves de apresentação. O benefício da imunização contra o rotavírus só poderá ser consolidado a longo prazo.

### **Bibliografia do Artigo**

Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 606–14.

Becker-Dreps S, Paniagua M, Dominik R, Cao H, Shah NK, Morgan DR, et al. Changes in Childhood Diarrhea Incidence in Nicaragua Following 3 Years of Universal Infant Rotavirus Immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 243–247.

Bégué RE, Perrin K. Reduction in Gastroenteritis With the Use of Pentavalent Rotavirus Vaccine in a Primary Practice. *Pediatrics* 2010; 126:e40–e45.

Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, et al. Sustained Protection From Pentavalent Rotavirus Vaccination During The Second Year Of Life At A Large, Urban United States Pediatric Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (12) 1133-1134.

Brasil. Doença diarreica por rotavírus: Vigilância epidemiológica e prevenção pela vacina oral de rotavírus humano. Ministério da Saúde 2006, nov 27p. Documento preliminar.

Bucardo F, Lindgren Per-Eric, Svensson L, Nordgren J. Low Prevalence of Rotavirus and High Prevalence of Norovirus in Hospital and Community Wastewater after Introduction of Rotavirus Vaccine in Nicaragua. *PLoS ONE* 2011; 6(10): e25962.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in rotavirus after vaccine introduction—United States, 2000–2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009; 58:1146-1149.

Chang Hwa-Gan H, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 754–758.

Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit P, Pichichero M, Treanor J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144:184-190.

Clark HF, Lawley D, Mallette LA, DiNubile MJ, Hodinka RL. Decline in Cases of Rotavirus Gastroenteritis Presenting to The Children's Hospital of Philadelphia after Introduction of a Pentavalent Rotavirus Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(3): 382-386.

Cook SM, Glass RI, Lebaron CH, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bulletin of the World Health Organization* 1990; 68: 171-177.

Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM, Patel MM, Zhou F, et al. Rotavirus Vaccine and Health Care Utilization for Diarrhea in U.S. Children. *N Engl J Med* 2011; 365: 1108-17.

Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in Gastroenteritis in United States Children and Correlation with Early Rotavirus Vaccine Uptake from National Medical Claims Databases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 489-494.

Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD. Reduction in Acute Gastroenteritis Hospitalizations among US Children After Introduction of Rotavirus Vaccine: Analysis of Hospital Discharge Data from 18 US States. *J Infect Dis* 2010; 201(11):1617-1624.

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; 341: c2825.

De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Perez-Schael I, Ruiz-Palacios GM, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S179-182.

do Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med* 2011; 8(4): e1001024.

Escosteguy CE. Estudos de Intervenção. Em Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia* 2009; 2ª ed, Editora Atheneu: 251-263

Esparza-Aguilar M, Bautista-Márquez A, González-Andrade MC, Richardson-López-Collada VL. Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus. *Salud Publica Mex* 2009; 51: 285-290.

Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperrière N, Abalea L, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine* 2011; 29: 3753-3759.

Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. 2005. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005; 192: S160-S170.

Gouvea VS, Dias GS, Aguiar EA, Pedro AR, Fichman ER, Chinem ES, et al. Acute Gastroenteritis in a Pediatric Hospital in Rio de Janeiro in Pre- and Post-Rotavirus Vaccination Settings. *Open Virol J* 2009; 3: 26-30.

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: 1970–1975.

Guevara JN, López O, González G. Impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus em la hospitalización por gastroenteritis aguda grave en el Hospital del Niño de la Ciudad de Panamá. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24(3):189–94.

Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, Jentsch JR, et. al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S42-S47.

Justino MCA, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JDP, Abreu E, et al. Effectiveness of the Monovalent G1P<sub>8</sub> Human Rotavirus Vaccine Against Hospitalization for Severe G2P4 Rotavirus Gastroenteritis in Belem, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 396–401.

Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria, E, Linhares AC, et al. Trends In Hospitalizations From All-Cause Gastroenteritis In Children Younger Than 5 Years Of Age In Brazil Before And After Human Rotavirus Vaccine Introduction, 1998–2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (7): 673-675.

Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e206–e210.

Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 289-98.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2008). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: ThePRISMA Statement. *PLoS Med* 6: e1000097. [10.1371/journal.pmed.1000097](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097).

Molto Y, Cortes JE, De Oliveira LH, Mike A, Solis I, Suman O, et al. Reduction of Diarrhea-associated Hospitalizations Among Children Aged 5 Years in Panama Following the Introduction of Rotavirus Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S16–S20.

Morbidity and Mortality Weekly Report. Intussusception Among Recipients of Rotavirus Vaccine - United States, 1998-1999. *MMWR* 1999; 48(27): 577-581.

Munos MK, Walker CLF, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality. *Int J Epidemiol* 2010; 39: i56-i62.

Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, Elrokhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M, et al. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol* 2008; 153: 591–593.

Parashar UD, Glass RI. Rotavirus vaccines - early success, remaining questions. *N Engl J Med* 2009; 360:1063-5.

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(21): 2243-2251.

Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and Indirect Effects of Rotavirus Vaccination Upon Childhood Hospitalizations in 3 US Counties, 2006–2009. *Clin Infect Dis* 2011; 53(3): 245–253.

Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrhea-related Hospitalizations Among Children \_5 Years of Age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S11–S15.

Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of Rotavirus Vaccination on Death from Childhood Diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 2010; 362:299-305.

Richardson V, Parashar U, Patel M. Childhood Diarrhea Deaths after Rotavirus Vaccination in Mexico. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 772-773.

Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 259-67.

Sáfadi MAP, Berezin EN, Munforf V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-based Surveillance to Evaluate the Impact of Rotavirus Vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1019–1022.

Santos NSO. *Viroses Entéricas*. In: Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. *Introdução à Virologia Humana*. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan SA 2002; p59-74.

Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS): Development and Validation of a New Instrument. *ANZ J Surg* 2003; 73: 712–716.

Snelling TL, Schultz R, Graham J, Roseby R, Barnes GL, Andrews RM, et al. Rotavirus and the Indigenous Children of the Australian Outback: Monovalent Vaccine Effective in a High-Burden Setting. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 428–31.

Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, Leibovici L, Pitan F. Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1: Art No- CD002848.

Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 5: Art No - CD008521.

Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Effectiveness of Pentavalent Rotavirus Vaccine Against Severe Disease. *Pediatrics* 2011; 128; e267-275.

United Nations Children Fund (UNICEF) and World Health Organization (WHO). Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done? <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf)>

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Damme PV, Santosham M, Rodriguez Z, et. al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 23-33.

Vieira SCF, Gurgel RQ, Kirby A, Barreto IP, de 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(3): 330-334.

Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the Pentavalent Rotavirus Vaccine in Preventing Gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010; 125: e208-e213.

Yen C (A), Guardado JAA, Alberto P, Araujo DSR, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in Rotavirus Hospitalizations and Health Care Visits for Childhood Diarrhea Following Rotavirus Vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S6–S10.

Yen C (B), Tate JE, Wenk JD, Harris JM, Parashar UD. Diarrhea-Associated Hospitalizations Among US Children Over 2 Rotavirus Seasons After Vaccine Introduction. *Pediatrics* 2011; 127: e9–e15.

## 6. CONCLUSÕES

1. Ambas as vacinas mostraram-se efetivas contra hospitalização por rotavírus e mortalidade por gastroenterite aguda nos primeiros dois anos de imunização, com algum efeito também sobre hospitalização por gastroenterite entre todas as causas.
2. Houve redução marcante da efetividade de ambas as vacinas no quarto ano após o início da imunização em massa.
3. Estudos de vigilância epidemiológica das diarreias agudas e de efetividade das vacinas Rotarix® e Rotateq® são necessários para avaliação desse benefício a longo prazo.
4. São necessários maiores investimentos em infra-estrutura e saneamento básico para obtenção de melhores condições de higiene, em campanhas educacionais de aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida e investimento para melhoria do estado nutricional das crianças para que os resultados de redução no número de hospitalizações e mortalidade por gastroenterites sejam duradouros.

## 7. BIBLIOGRAFIA DA DISSERTAÇÃO

Andrade IG, Queiroz JW, Cabral AP, Lieberman JA, Jeronimo SMB. Improved sanitation and income are associated with decreased rates of hospitalization for diarrhoea in Brazilian infants. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103(5): 506-11.

Brasil. Doença diarreica por rotavírus: Vigilância epidemiológica e prevenção pela vacina oral de rotavirus humano. Ministério da Saúde 2006, nov 27p. Documento preliminar.

Bucardo F, Lindgren Per-Eric, Svensson L, Nordgren J. Low Prevalence of Rotavirus and High Prevalence of Norovirus in Hospital and Community Wastewater after Introduction of Rotavirus Vaccine in Nicaragua. *PLoS ONE* 2011; 6(10): e25962.

Cardoso DDP, Soares CMA, Souza MB, Azevedo MS, Martins RMB, Queiróz DA, Brito WM, Munford V, Rácz ML. Epidemiological features of rotavirus infection in Goiânia, Goiás, Brazil, from 1986 to 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 25-29

Carvalho-Costa FA, Assis RM, Fialho AM, Bóia MN, Alves DPD, Martins CMMA, et al. Detection and molecular characterization of group A rotavirus from hospitalized children in Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(3): 291-294.

Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit P, Pichichero M, Treanor J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144:184-190.

Dennehy PH. Rotavirus Vaccines: an Overview. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(1): 198-208.

De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salina B, Pérez-Schael I, Ruiz-Palacios GM et al. A Rotavirus Vaccine for Prophylaxis of Infants Against Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S179-S182.

Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context*. BMJ Publishing group 2001; 2<sup>nd</sup> ed.

Escosteguy CE. Estudos de Intervenção. Em Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia* 2009; 2<sup>a</sup> ed, Editora Atheneu: 251-263

Flores J, Perez-Schael I, Gonzales M, Garcia D, Perez M, Daoud N et. al. Protection against severe rotavirus diarrhoea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *Lancet* 1987; 1:882-884

Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) 2006. AHRQ Publication No. 06-0046. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. 2005. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005; 192: S160-S170.

Gouvea VS, Dias GS, Aguiar EA, Pedro AR, Fichman ER, Chinem ES, et al. Acute Gastroenteritis in a Pediatric Hospital in Rio de Janeiro in Pre- and Post-Rotavirus Vaccination Settings. *Open Virol J* 2009; 3: 26-30.

Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, Freeman MM, Esona MD, Jentsch JR, et al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S42-S47.

Linhares AC. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad Saude Publica* 2000; 16 (3): 629-646.

Linhares AC, Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J Pediatr* 2006; 82(3 Suppl): S25-34.

Morbidity and Mortality Weekly Report. Intussusception Among Recipients of Rotavirus Vaccine - United States, 1998-1999. *MMWR* 1999; 48(27): 577-581.

Munos MK, Walker CLF, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality. *Int J Epidemiol* 2010; 39: i56-i62.

Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, Elrokhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M, et al. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol* 2008; 153: 591–593.

Pai M, McCulloch M, Gorman, JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *Natl Med J India* 2004; 17(2): 86-95

Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez R, 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.

Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 259-67.

Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 29-56.

Santos NSO. *Viroses Entéricas*. In: Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. *Introdução à Virologia Humana*. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan SA 2002; p59-74.

Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khélifi H, Rougemont A, Chouchane S, Sakly N, Ambert-Balay K, et al. Acute Infantile Gastroenteritis Associated with Human Enteric Viruses in Tunisia. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4): 1349–1355.

Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, Leibovici L, Pitan F. Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1: Art No- CD002848.

Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 5: Art No - CD008521.

Sutton JA, Abranms RK, Jones RD, Sheldon AT, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. England: Wiley e Sons; 2000.

United Nations Children Fund (UNICEF) and World Health Organization (WHO). Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done? <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf)>

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Damme PV, Santosham M, Rodriguez Z, et. al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 23-33.

Vieira S, Hossne WS. *Metodologia Científica para Análise de Saúde*. São Paulo: Campus; 2001. p135-153.

## APÊNDICE 1

### Estratégias completas de busca nas cinco bases de dados:

**SCOPUS:** (TITLE-ABS-KEY("rotavirus vaccines" OR "rotavirus vaccination") AND TITLE-ABS-KEY(diarrhea) AND TITLE-ABS-KEY(child\*) AND TITLE-ABS-KEY(prevention OR control OR mortal\*))

**WEB OF SCIENCE:** Topic=("rotavirus vaccines" OR "rotavirus vaccination") AND Topic=(diarrhea) AND Topic=(prevention OR control OR mortal\*) AND Topic=(child\*)

**PUBMED:** Search: ("diarrhea/mortality"[MeSH Terms] OR "diarrhea/prevention and control"[MeSH Terms]) AND ("rotavirus infections/mortality"[MeSH Terms] OR "rotavirus infections/prevention and control"[MeSH Terms]) AND AND ("rotavirus vaccines"[MeSH Terms])

**LILACS:** (rotarix or rotateq or vacin\* or imuniz) and (diarreia) and (prevenção or controle or mortalidade) and rotavirus

**EMBASE:** #5 'rotavirus vaccines'/exp OR 'rotavirus vaccination' AND 'diarrhea'/exp AND ('prevention'/exp OR 'control'/exp OR mortal\*) AND [embase]/lim AND child\* AND [humans]/lim

## APÊNDICE 2

Revisor: _____	PARECER
Código do artigo: _____	Aprovado ( ) Reprovado ( )

### FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS POR ARTIGO

IPEC-FIOCRUZ

*Revisão sistemática: Efetividade da vacina para rotavírus*

#### 1. Dados da publicação

Título _____
Autores _____
Referência completa _____
Forma de recuperação
Busca eletrônica ( )      Lista de referências ( )      Contato com autores ( )

#### 2. Tipo de estudo

a) Seccional	
b) Caso controle	
c) Coorte	
d) Ecológico	
e) Outros ( _____ )	

3. Vacina utilizada: ( ) Rotarix® ( ) Rotateq®

4. País: \_\_\_\_\_

5. Data de inclusão da vacina: \_\_\_\_\_

6. Avaliação da qualidade: \_\_\_\_\_

7. Período da avaliação: \_\_\_\_\_

a. Considerado apenas o período de sazonalidade? ( ) SIM ( ) NÃO

#### 8. Efetividade

Faixa etária: \_\_\_\_\_

##### Desfechos considerados

- a. ( ) Redução em hospitalizações R= \_\_\_\_\_  
 ( ) Por rotavírus R= \_\_\_\_\_ ( ) Entre todas as causas R= \_\_\_\_\_
- b. ( ) Redução em casos de diarreia aguda grave R= \_\_\_\_\_  
 ( ) Por rotavírus R= \_\_\_\_\_ ( ) Entre todas as causas R= \_\_\_\_\_
1. Ruuska e Vesikari  $\leq 10$  R= \_\_\_\_\_  
 2. Ruuska e Vesikari  $\geq 11$  R= \_\_\_\_\_  
 3. Ruuska e Vesikari  $\geq 15$  R= \_\_\_\_\_  
 4. Outro: \_\_\_\_\_ R= \_\_\_\_\_
- c. ( ) Redução em mortalidade R= \_\_\_\_\_  
 ( ) Por rotavírus R= \_\_\_\_\_ ( ) Entre todas as causas R= \_\_\_\_\_

- d. ( ) Redução em necessidade de hidratação venosa R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- e. ( ) Redução no número de atendimentos de emergência R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]

**Faixa etária:** \_\_\_\_\_

**Desfechos considerados**

- f. ( ) Redução em hospitalizações R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- g. ( ) Redução em casos de diarreia aguda grave R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
5. Ruuska e Vesikari  $\leq 10$  R= [ ]  
 6. Ruuska e Vesikari  $\geq 11$  R= [ ]  
 7. Ruuska e Vesikari  $\geq 15$  R= [ ]  
 8. Outro: \_\_\_\_\_ R= [ ]
- h. ( ) Redução em mortalidade R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- i. ( ) Redução em necessidade de hidratação venosa R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- j. ( ) Redução no número de atendimentos de emergência R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]

**Faixa etária:** \_\_\_\_\_

**Desfechos considerados**

- k. ( ) Redução em hospitalizações R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- l. ( ) Redução em casos de diarreia aguda grave R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
9. Ruuska e Vesikari  $\leq 10$  R= [ ]  
 10. Ruuska e Vesikari  $\geq 11$  R= [ ]  
 11. Ruuska e Vesikari  $\geq 15$  R= [ ]  
 12. Outro: \_\_\_\_\_ R= [ ]
- m. ( ) Redução em mortalidade R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- n. ( ) Redução em necessidade de hidratação venosa R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]
- o. ( ) Redução no número de atendimentos de emergência R= [ ]  
 ( ) Por rotavírus R= [ ] ( ) Entre todas as causas R= [ ]

## 9. Cobertura vacinal

Dose / Faixa etária	2006	2007	2008	2009	2010	2011
1 dose / _____						
1 dose / _____						
1 dose / _____						
1 dose / _____						
1 dose / _____						
2 doses / _____						
2 doses / _____						
2 doses / _____						
2 doses / _____						
2 doses / _____						
3 doses / _____						
3 dose / _____						
3 dose / _____						
3 dose / _____						
3 dose / _____						

## 10. Referências cruzadas

- a) \_\_\_\_\_
- b) \_\_\_\_\_
- c) \_\_\_\_\_
- d) \_\_\_\_\_
- e) \_\_\_\_\_
- f) \_\_\_\_\_
- g) \_\_\_\_\_

**Legenda**

NI: Não informado

NA: Não se aplica

## ANEXO 1

## Instrumento MINORS (Slim, 2003)

ARTIGO N°:	DESENHO DO ESTUDO:	SCORE
<b>MINORS</b>		
1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature		
2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)		
3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study		
4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.		
5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated		
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events		
7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint		
8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes		
<b>Additional criteria in the case of comparative study</b>		
9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data		
10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison)		
11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results		
12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk		
The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.		

## ANEXO 2

## Avaliação de qualidade – Estudos Ecológicos (adaptado de Slim, 2003)

ARTIGO N°:	ESCORE
<b>ESTUDOS ECOLÓGICOS - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE</b>	
1. Objetivo do estudo e desfecho utilizado: clareza e relevância baseada na literatura já existente	
2. Descrição da população estudada, faixa etária, nível social	
3. Grau de representatividade dos dados obtidos com a(s) fonte(s)	
4. Descrição do banco de dados utilizado, se único ou múltiplo. Se múltiplo, grau de equivalência entre eles	
5. Período de avaliação do estudo e sua relação com a sazonalidade do rotavírus e o início da vacinação em massa	
6. Cobertura vacinal da mesma população estudada e no mesmo período de tempo	
7. Descrição da análise estatística utilizada	
8. Descrição de possíveis fatores de confundimento envolvidos	
Escore: 0 (não descrito), 1 (descrito, mas inadequadamente) ou 2 (descrito adequadamente). Escore ideal = 16	