

MARIA CLEONICE AGUIAR JUSTINO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UMA VACINA ORAL DE
ROTAVIRUS HUMANO ATENUADO CONTRA
GASTROENTERITE GRAVE POR ROTAVIRUS, DURANTE
OS PRIMEIROS DOIS ANOS DE VIDA EM CRIANÇAS EM
BELÉM, PARÁ, BRASIL**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Área da Concentração: Clínica das Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre da Costa Linhares

Co-orientadora: Prof^a Dr^a. Eliete da Cunha Araújo

BELÉM - PARÁ

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA DAS DOENÇAS TROPICAIS

MARIA CLEONICE AGUIAR JUSTINO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UMA VACINA ORAL DE
ROTAVIRUS HUMANO ATENUADO CONTRA
GASTROENTERITE GRAVE POR ROTAVIRUS, DURANTE
OS PRIMEIROS DOIS ANOS DE VIDA EM CRIANÇAS EM
BELÉM, PARÁ, BRASIL**

BELÉM - PARÁ

2009

MARIA CLEONICE AGUIAR JUSTINO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE UMA VACINA ORAL DE
ROTAVIRUS HUMANO ATENUADO CONTRA
GASTROENTERITE GRAVE POR ROTAVIRUS, DURANTE
OS PRIMEIROS DOIS ANOS DE VIDA EM CRIANÇAS EM
BELÉM, PARÁ, BRASIL**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Área da Concentração: Clínica das Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre da Costa Linhares

Co-orientadora: Prof^a Dr^a. Eliete da Cunha Araújo

Data da aprovação: ____/____/____

Banca Examinadora:

_____ - Orientador
Dr. Alexandre da Costa Linhares

_____ - Co-orientadora
Dra. Eliete da Cunha Araújo

Dra. Márcia Bitar Portela

Dra. Rita Catarina Medeiros de Sousa

Dra. Rosa Helena Porto Gusmão

BELÉM - PARÁ

2009

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical

Justino, Maria Cleonice Aguiar.

Eficácia e segurança de uma vacina oral de rotavírus humano atenuado contra gastroenterite por rotavírus durante os primeiros dois anos de vida em crianças em Belém, Pará, Brasil: / Maria Cleonice Aguiar Justino; Orientador, Alexandre da Costa Linhares. – 2009.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2009.

1. Vacina – Doenças - Tratamento. 2. Rotavírus - Belém. 3. Gastroenterite – Belém. 4. Crianças – Doenças – Tratamento – Belém. I. Linhares, Alexandre da Costa, orient. II. Título.

CDD – 20 ed 615.372

*Ao meu amado e inesquecível pai, cujos
ensinamentos de amor e sabedoria sempre estarão
presentes em minha caminhada.*

Ainda ecoa em meus ouvidos o seu:

“_ Capricha garota!”.

Ao meu marido Márcio, pela paciência e compreensão nesse momento tão ímpar.

À minha linda filha Maria Clara, cujo sorriso repleto de carinho e ternura me abastecia de amor nas solitárias madrugadas.

Ao meu pequeno Vítor por estar sempre próximo, a espreita de um “beijinho” da mamãe.

À filha do coração Letícia, que no auge da adolescência demonstrou sua enorme generosidade cedendo-me seu quarto para redigir essa dissertação.

Ao Dr. Alexandre Linhares, que me permitiu conhecer o real significado da palavra Mestre, ao compartilhar de forma incomparável seu conhecimento científico. Expresso aqui a minha eterna admiração e agradecimento pela maravilhosa oportunidade de aprender consigo, todos os dias.

À Dra. Eliete Araújo, minha profunda gratidão pelos sábios conselhos sempre permeados de doçura.

À colega Consuelo Oliveira, que me apresentou o fascinante mundo da pesquisa clínica.

Às minhas queridas companheiras de jornada, Yllen Miranda e Érika Abreu, pela valiosa amizade e incentivo nos momentos mais difíceis.

Ao Dr. Lúzio Ramos pelo constante incentivo aos meus desafios profissionais.

Ao Instituto Evandro Chagas, por acolher os profissionais permitindo sua busca por conhecimento.

À Coordenação do Curso de Mestrado, pelo empenho no aprimoramento do curso.

À toda a equipe do estudo Rota-023, tão completamente empenhada na construção de um sonho possível.

À equipe do estudo Rotavírus Caso-Controle, pelo apoio incondicional, especialmente à Lídia Piedade, incansavelmente atenciosa.

À Cláudia Sousa, que me ajudou com seus preciosos conhecimentos de informática.

À todos os pais/responsáveis legais, por terem permitido a participação de suas crianças nesse estudo entendendo a importância de sua realização.

“Um sonho começa a ser realidade quando homens e mulheres sonham juntos, olham para além das limitações e ousam caminhar caminhos novos, às vezes pedregosos, às vezes escorregadios, sempre desafiantes.”

Abraham Lincoln

Resumo

Os rotavírus se constituem nos principais agentes causadores de gastroenterite grave entre crianças com idades inferiores a 5 anos, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, com pico de incidência entre 6 e 24 meses de vida. Em termos globais, estima-se que pelo menos 500.000 óbitos por ano se associem a esse enteropatógeno. Um extenso ensaio clínico de fase III, randomizado na proporção de 1:1, controlado por placebo e duplo-cego, envolvendo 11 países da América Latina e a Finlândia se levou a efeito objetivando-se avaliar a eficácia e segurança de uma vacina atenuada, de origem humana, contra rotavírus, denominada RIX4414. Na totalidade, recrutaram-se mais de 63.000 crianças. Em Belém, Pará, tais estudos envolveram 3.218 indivíduos aos quais se administraram duas doses de vacina ou placebo, no segundo e quarto meses de idade. Desse total avaliou-se um subgrupo de 653 crianças quanto à eficácia da vacina, com acompanhamento ao longo de 1 a 2 anos, quando se registraram 37 episódios de GE grave por rotavírus, 75,6% (28/37) dos quais no grupo placebo e 24,3% (9/37) entre os vacinados, daí se inferindo eficácia da vacina de 68,8% (IC95% 32,0-87,0) nos primeiros dois anos de vida. No que se refere à intensidade desses episódios, notou-se maior eficácia contra os classificados como muito graves (escore de Ruuska & Vesikari ≥ 15), alcançando níveis de 83% (IC95% 22-96). No grupo placebo observou-se risco cumulativo, quanto ao desenvolvimento de gastroenterite grave por rotavírus, 4 vezes superior em relação ao vacinado. Quanto aos sorotipos de rotavírus G1 e não-G1, evidenciou-se proteção de 51% (IC95% -30 – 81) e 82% (IC95% 37-95), respectivamente, denotando-se proteção tanto homotípica quanto heterotípica. De particular relevância se constituiu a proteção frente ao G9 [93% (IC95% 47-99)], dado o caráter emergente global desse sorotipo, além do seu potencial quanto a desencadear quadros diarréicos rotineiramente mais graves. A eficácia da vacina contra episódios de GE de qualquer etiologia alcançou 35,3% (IC95% 11,6-52,9), do que se depreende o expressivo impacto em potencial da vacinação contra rotavírus em termos de saúde pública. No que se refere à segurança desse imunizante, não se observaram diferenças significativas do ponto de vista estatístico, entre os grupos vacina e placebo, no que concerne à ocorrência de eventos adversos graves. Não se registrou qualquer caso de intussuscepção entre os sujeitos participantes, mercê de extensiva vigilância ativa nos hospitais de referência. Os resultados encontrados nesse estudo corroboram os já descritos em ensaios multicêntricos como um todo, em vários continentes, consolidando os indicadores quanto à eficácia e segurança da vacina RIX4414 quando administrada em duas doses a crianças saudáveis.

Palavras-chave: Rotavírus. Vacina. Gastroenterite. Eficácia. Segurança.

9. Abstract

Rotaviruses are recognised as the leading cause of severe gastroenteritis in children aged less than five years in both developed and developing countries, with highest incidence rates between 6 and 24 months of life. On a global scale, recent estimates indicate that annually rotaviruses cause at least 500,000 deaths. A large phase III clinical trial was undertaken in 11 Latin American countries and Finland with an attenuated, human-derived vaccine strain, including recruitment of more than 63,000 children. This was a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in which more than 63,000 infants were randomly assigned to receive two oral doses of either RIX4414 or placebo at a proportion of 1:1. The main purpose of this study was to evaluate both protective efficacy and safety of RIX4414. As part of the original study, 3,218 children were enrolled in Belém, Pará, to whom two doses of either vaccine or placebo were administered at 2 and 4 months of age. A subset of infants (n = 653) was evaluated throughout 1 – 2 years in order to assess efficacy of RIX4414 vaccine. Overall, 37 gastroenteritis episodes of severe rotavirus gastroenteritis were recorded of which 75.6% (28/37) and 24% (9/37) in the placebo and vaccine recipients, respectively. The level of rotavirus vaccine protection was higher [83% (CI95% 22 – 96)] against very severe rotavirus gastroenteritis, yielding a ≥ 15 score as calculated with a 20-point Ruuska & Vesikari scale. The cumulative hazard of a first episode of severe gastroenteritis was about four-fold lower in the vaccine group throughout the 2-years' efficacy period, as compared to the placebo group. The protection rates against severe gastroenteritis caused by G1- and- non-G1 serotypes were 51% (CI95% -30-81) and 82% (CI95% 37-95), respectively, denoting efficacies against rotavirus strains both homologous and heterologous to the vaccine strain. Of importance, the vaccine afforded significant protection [93% (CI95%47-99)] against G9 serotype which has been regarded as a globally emergent strain, besides of being related to more severe gastroenteritis. Also reflecting a vaccine efficacy, there was a significant reduction, by 35.3% (CI95% 11.6-52.9), in the rate of all-cause hospitalisation for gastroenteritis, a finding of potential major public health impact. With regards to safety of RIX4414 vaccine, there were no overall statistically significant differences when the rates of serious adverse events were compared for vaccine group and placebo group. No cases of intussusception were reported during the entire follow-up period, through broad and active surveillance in paediatric clinics in the study area. Results obtained in this study confirm previous findings from worldwide several multi-centric trials that sustain both protective efficacy and safety of RIX4414 when administered in a 2-dose schema to healthy infants.

Key-word: Rotavírus. Vaccine. Gastroenteritis. Efficacy. Safety.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática da partícula viral de rotavírus	22
Quadro 1 – Diversidade antigênica dos rotavírus	23
Figura 2 – Representação esquemática dos eventos relacionados à indução de diarreia por rotavírus e arquitetura normal do intestino delgado	27
Quadro 2 – Composição das vacinas licenciadas	55
Quadro 3 – Intervalos entre as visitas/contatos do estudo	64
Figura 3 – Fluxograma das visitas de seguimento durante o estudo	66
Figura 4 – Recrutamento e distribuição global dos grupos (11 países da América Latina e Finlândia)	68
Figura 5 – Distribuição dos grupos no Brasil, Belém, Pará	69
Quadro 4 – Composição da vacina RIX4414 e placebo	70
Quadro 5 – Sistema de avaliação clínica da intensidade das gastroenterites (Ruuska & Vesikari, 1990)	74
Figura 6 – Distribuição dos sujeitos entre os grupos e perdas ocorridas ao longo do seguimento	77
Gráfico 1 – Distribuição dos episódios de GE grave por rotavírus de acordo com o intervalo entre as visitas	80
Gráfico 2 – Distribuição temporal dos episódios de GE grave por rotavírus nos grupos vacina e placebo	81
Gráfico 3 – Intensidade da GE grave por rotavírus, de acordo com escores de Ruuska & Vesikari, nos grupos vacina e placebo	86
Gráfico 4 – Risco cumulativo quanto à ocorrência de GE grave por rotavírus em relação ao número de dias após a dose 1, nos grupos vacina e placebo	88
Quadro 9 – Índice de mortalidade infantil no Brasil no ano de 2001 e nos participantes do estudo 023	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos sujeitos incluídos no estudo	78
Tabela 2 – Distribuição dos sorotipos circulantes de rotavírus entre os sujeitos com GE grave nos grupos vacina e placebo	82
Tabela 3 – Eficácia da vacina RIX4414 contra GE grave por rotavírus de acordo com o período de seguimento	83
Tabela 4 – Eficácia da vacina RIX4414 contra GE grave de qualquer etiologia de acordo com o período de seguimento	84
Tabela 5 – Características de gravidade dos episódios de GE grave por rotavírus durante o período combinado de eficácia	85
Tabela 6 – Eficácia da vacina RIX4414 em relação aos sorotipos de rotavírus nos grupos vacina e placebo	87
Tabela 7 – Número de EAG classificados de acordo com MedDRA ou termo preferido, entre as visitas 1 e 3	89
Tabela 8 – Número de sujeitos com EAG classificados pelo MedDRA ou termo preferido, entre as visitas 3 e 4	91
Tabela 9 – Número de sujeitos com EAG classificados pelo MedDRA ou termo preferido, entre as visitas 4 e 6	92
Tabela 10 – Óbitos registrados durante todo o seguimento do estudo de acordo com a classificação MedDRA e número de dias após dose 1 da vacina ou placebo	94

LISTA DE ABREVIATURAS

APL - Aglutinação com partículas de látex

DNA - **D**eoxyribonucleic **a**cid

EAG – Evento adverso grave

EGPA - Eletroforese em gel de poliacrilamida

ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EUA – Estados Unidos da América

GAVI – *Global Alliance for Vaccines and Immunization*

GE – Gastroenterite

IEC - Instituto Evandro Chagas

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IS – Intussuscepção

MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MS - Ministério da Saúde

Nm - Nanômetro

NSP4 – *No structural protein 4*

OMS - Organização Mundial de Saúde

RE – Retículo endoplasmático

RNA - *Ribonucleic acid*

RRV-TV – *Rhesus human, reassortant, tetravalent rotavirus vaccine*

RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase precedida da transcrição reversa

SAGE – *Strategic Advisory Group of Experts*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SRO – Sais de reidratação oral

SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TRO -Terapia de reidratação oral

V1 – Visita 1

V2 – Visita 2

V3 – Visita 3

V4 – Visita 4

V6 – Visita 6

VP – *Viral protein*

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. REVISÃO DA LITERATURA	20
4.1 HISTÓRICO	20
4.2 AGENTE ETIOLÓGICO	20
4.3 INTERAÇÃO VÍRUS-CÉLULA	24
4.4 PATOGENIA	25
4.5 EPIDEMIOLOGIA	29
4.6 IMUNIDADE	33
4.7 QUADRO CLÍNICO	35
4.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	37
4.8.1 Ensaio imunoenzimático (ELISA)	38
4.8.2 Aglutinação com partículas de látex (APL)	39
4.8.3 Microscopia eletrônica	39
4.8.4 Eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA)	40
4.8.5 Biologia molecular	40
4.8.5.1 Hibridização (dot-blot)	40
4.8.5.2 Reação em cadeia da polimerase precedida da transcrição reversa (RT-PCR)	41
4.8.5.3 Sequenciamento genômico	41
4.8.6 Culturas celulares	41
4.8.7 Métodos sorológicos	42
4.9 TRATAMENTO	42

4.9.1 Sais de reidratação oral (SRO)	42
4.9.2 Alimentação	43
4.9.3 Zinco	44
4.9.4 Adsorbantes	44
4.9.5 Antiespasmódicos	45
4.9.6 Probióticos	45
4.9.7 Nitazoxanida	45
4.9.8 Racecadotril	46
4.10 CONTROLE E PROFILAXIA	46
4.10.1 Vacinas licenciadas	49
4.10.1.2 Vacina pentavalente de origem bovino-humana (PRV)	49
4.10.1.3 Vacina atenuada de origem humana (RIX4414)	50
4.10.1.4 Vacina de origem animal, cepa G10P[12] oriunda de ovinos	54
4.10.2 Outras candidatas a vacina em processo de desenvolvimento	55
4.10.3 Desafios para o futuro	57
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	59
5.1 ÁREA DO ESTUDO	59
5.2 DESENHO DO ESTUDO	59
5.3 TAMANHO DA AMOSTRA	59
5.4 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	61
5.4.1 Critérios de Inclusão	62
5.4.2 Critérios de exclusão	62
5.4.3 Contra-indicações à vacina subsequente	63
5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E REGULADORAS	63
5.6 INSTRUMENTOS DE COLETA E BUSCA DE DADOS CLÍNICOS	64

5.7 IMUNIZANTE	70
5.8 IMUNIZAÇÃO	71
5.9 AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA	72
5.10 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA	75
6 RESULTADOS	76
6.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA	79
6.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA	88
7 DISCUSSÃO	96
8 CONCLUSÃO	108
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
APÊNDICES	121

1 INTRODUÇÃO

Rotaviroses são as causas mais comuns de gastroenterite (GE) grave com desidratação em crianças abaixo de 5 anos em todo o mundo, com pico de incidência entre 6 e 24 meses de idade (Parashar, 2006; WHO 2007). À luz de estimativas recentes, o impacto global da doença causada por rotavírus assim se quantifica: pelo menos 25 milhões de atendimentos ambulatoriais e 2 milhões de hospitalizações, daí resultando aproximadamente 500.000 óbitos (Parashar et al., 2006). Estudos na América Latina indicam que os rotavírus causam 75 mil hospitalizações e 15 mil óbitos a cada ano. No Brasil, especificamente, estima-se que num cenário sem a vacina ocorram anualmente 2 mil mortes associadas aos rotavírus (Parashar et al., 2006; WHO, 2007; Constenla et al., 2008).

Os índices de gastroenterite por rotavírus são similares se comparados os países industrializados àqueles em desenvolvimento, logo, sustenta-se que a adoção de melhorias no saneamento básico e nas práticas de higiene não resultariam em redução no impacto da doença (Bresee et al., 1999; Linhares et al., 2000). Assim sendo, reconhece-se que a vacinação se constitui no método mais efetivo para reduzir os casos de GE grave por rotavírus; aliás, a proteção precoce e duradoura induzida por vacina é claramente necessária durante os primeiros 2 anos de vida. Com efeito, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz representa alta prioridade no âmbito da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Linhares e Villa, 2006; WHO, 2007; Linhares et al., 2008;). Presentemente, duas vacinas encontram-se licenciadas para uso: Rotarix™ (GlaxoSmithkline Biologicals) e Rotateq™ (Merck), e se expande em escala global a sua introdução no setor público (WHO, 2007). Não obstante os extensos estudos de fase III indicando a elevada eficácia e

nítida segurança de ambas as vacinas, ora se impõem análises no tocante à efetividade vacinal e à vigilância pós-comercialização dos eventos adversos graves (Ruiz-Palacios et al., 2006; Vesikari et al., 2006; WHO 2007).

O presente estudo objetiva essencialmente caracterizar a eficácia e segurança associadas à vacina Rotarix™ entre crianças de Belém, Pará, Brasil, no contexto das extensas investigações que se desenvolveram entre 2003 e 2005 em 11 países da América Latina, envolvendo aproximadamente 63.000 crianças.

2 JUSTIFICATIVA

O Rotavírus é o principal agente causador de gastroenterite (GE) grave em crianças, tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Recentes estimativas apontam que o rotavírus é responsável por mais de um terço de todas as hospitalizações causadas por diarreia e por aproximadamente 527.000 óbitos anualmente entre crianças abaixo de 5 anos, sendo que a maior parte desses óbitos ocorre nos países em desenvolvimento. O pico de incidência de GE grave por rotavírus ocorre entre 6 e 24 meses de idade (Parashar et al., 2006; WHO, 2007; Linhares et al., *in* Coura 2005).

A vacinação é o método mais efetivo para reduzir os casos de GE grave por rotavírus, impondo-se como prioritário o desenvolvimento de um imunizante que confira proteção precoce e duradoura (Linhares et al., 2008; Linhares e Villa, 2006; WHO, 2007).

Uma vacina oral de rotavírus humano atenuado RIX4414 (RotarixTM) foi licenciada em vários países após amplo estudo realizado na América Latina, (Linhares et al., 2008; Araújo et al., 2007; Ruiz-Palacios et al., 2006).

Considerando o corrente uso da vacina em pelo menos 100 países, inclusive o Brasil, há a necessidade de contínuas análises sobre a sua efetividade e segurança, após o advento da sua introdução em larga escala.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar aspectos da eficácia e segurança de duas doses da vacina oral de rotavírus humano atenuado RIX4414 (Rotarix™) na prevenção de GE grave por rotavírus num subgrupo de crianças que participou de um estudo de fase III randomizado (1:1), duplo-cego, controlado por placebo no Brasil, em Belém, Pará.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

_ Avaliar se duas doses da vacina RIX 4414 podem prevenir GE grave causada por rotavírus sorotipos G1 e não G1 no período de 2 semanas após a dose 2 até o primeiro ano de vida.

_ Avaliar se duas doses da vacina RIX 4414 podem prevenir GE grave causada por rotavírus sorotipos G1 e não G1 no período de 2 semanas após a dose 2 até o segundo ano de vida.

_ Avaliar se duas doses da vacina RIX 4414 podem prevenir GE grave de qualquer etiologia no período de 2 semanas após a dose 2 até o primeiro ano de vida.

_ Avaliar se duas doses da vacina RIX 4414 podem prevenir GE grave de qualquer etiologia no período de 2 semanas após a dose 2 até o segundo ano de vida.

_ Avaliar a segurança da vacina RIX 4414 em termos da ocorrência de evento adverso grave (EAG) durante todo o período do estudo.

_ Avaliar a segurança da vacina RIX 4414 em termos da ocorrência de intussuscepção dentro de 31 dias após qualquer dose da vacina/placebo.

_ Avaliar a segurança da vacina RIX 4414 em termos da ocorrência de intussuscepção desde a administração da dose 1 até o primeiro ano de vida.

_ Avaliar a segurança da vacina RIX 4414 em termos da ocorrência de intussuscepção desde a administração da dose 1 até o segundo ano de vida.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 HISTÓRICO

Há aproximadamente 45 anos ocorreu a descoberta dos rotavírus que infectam o homem por Bishop et al. (1973), ao analisarem seções ultrafinas da mucosa duodenal de crianças diarreicas por meio da microscopia eletrônica. Esse evento ampliou a demonstração da etiologia viral nas gastroenterites agudas. Na ocasião, o patógeno foi denominado Orbivírus, devido a sua semelhança morfológica com gênero anteriormente identificado (Kapikian et al., 2001). A evidenciação de dupla camada proteica em sua estrutura determinou a subsequente denominação, Duovírus. O termo rotavírus, derivado do latim, foi posteriormente consagrado devido ao aspecto radiado de suas partículas (Linhares et al., *in* Coura, 2005).

A detecção do rotavírus no Brasil se deu em 1976, em Belém, Pará, por ocasião de estudos de quadros diarreicos agudos em crianças atendidas em um ambulatório público de pediatria (Linhares et al., 1977). Posteriormente, estudos em várias regiões do país consolidaram a importância desse agente na patogênese das gastroenterites infantis agudas (Pereira et al., 1993; Linhares, 1997; Linhares, 2000).

4.2 AGENTE ETIOLÓGICO

Os rotavírus pertencem à família *Reoviridae* e se constituem no gênero Rotavírus. Imagens baseadas em micrografia eletrônica evidenciam que a partícula infecciosa exibe simetria icosaédrica, de aproximadamente 100 *nm* de diâmetro e

não possui envelope. Sete grupos de rotavírus (A a G) são descritos, mas somente os dos grupos A, B, e C infectam seres humanos. Os rotavírus do grupo A são os que mais frequentemente infectam os seres humanos (Dennehy., 2007; Angel J. et al., 2007).

O vírus é composto por seis proteínas estruturais (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 e VP7) que formam três camadas concêntricas, quais sejam, capsídeos externo, intermediário e interno, e outras seis não estruturais (NSP1-NSP6). A camada interna envolve o core, o qual contém em seu interior o genoma viral constituído por 11 segmentos de ácido ribonucleico com dupla cadeia (dsRNA), além da enzima transcriptase e das proteínas VP1, VP2 e VP3 (Figura 1). Cada um desses segmentos “codifica” a síntese de uma determinada proteína viral (VP, *viral protein*), exceto o segmento 11 que codifica duas VPs. A camada intermediária é constituída pela proteína VP6, aquela presente em maior quantidade. O capsídeo externo é formado pelas proteínas VP7 (780 moléculas/vírion) e VP4 (60 dímeros ou trímeros), as quais definem o tipo viral.

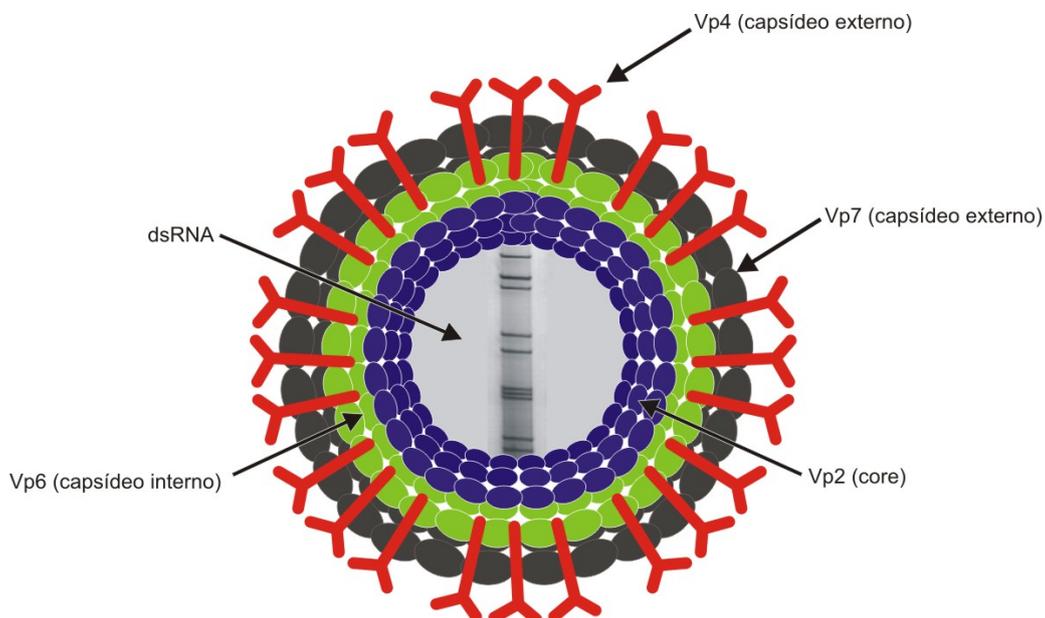
Presentemente são reconhecidos 14 sorotipos e 31 diferentes genótipos “P”, com base na proteína VP4. Além disso, 14 sorotipos diversos e 23 genótipos “G”, com base na especificidade inerente à VP7 (Solberg *et al*, 2009).

A VP7 é a glicoproteína que forma a matriz do capsídeo externo, constituindo-se no antígeno dominante na superfície viral, sendo responsável pela determinação dos sorotipos **G**. Essa glicoproteína também é reconhecida como indutora de anticorpos neutralizantes, incluindo aqueles sorotipo-específicos.

A VP4 consiste estruturalmente em projeções da matriz proteica, sendo sensível à protease e associada ao genótipo **P**. Além disso, também é indutora de anticorpos neutralizantes, conferindo imunidade protetora em seres humanos e

animais. Uma vez sob clivagem, a VP4, por ação da tripsina pancreática, desdobra-se nos componentes antigênicos VP5* e VP8*, subunidades proteicas associadas à virulência dos rotavírus, uma vez que desencadeiam o processo de penetração viral na célula (Ward et al., 2008).

Figura 1 – Representação esquemática da partícula viral de rotavírus (Figura produzida na ASCOM, IEC).



Entre as proteínas caracterizadas como não estruturais, implicadas na morfogênese e na replicação viral, destaca-se a NSP4, cujo potencial enterotoxigênico desencadearia processo diarréico de caráter secretor na vigência da infecção pelos rotavirus. Recentes estudos conduzidos por Berkova et al (2006) demonstraram que a inibição da expressão da NSP4 em células infectadas por rotavírus afeta a distribuição de outras proteínas virais, a síntese do RNAm e a formação de viroplasmas. Tal propriedade biológica suscita particular interesse nas estratégias visando à obtenção de uma vacina eficaz contra rotavirus (Linhares &

Bresee, 2000; Ward et al., 2008; Hyser e Estes, 2008). Em Belém, análises procedidas por Mascarenhas et al. (2006) sugeriram que a proteína NSP4 pode não representar o único determinante de virulência dos rotavírus.

A classificação dos rotavírus é baseada num sistema binário que inclui as combinações dos tipos VP7 e VP4 em diferentes sorotipos/genótipos, o que confere enorme diversidade antigênica a esse agente viral (O’Ryan e Matson, 2006; Gray et al., 2008). A proteína VP6 media a definição de grupo e subgrupo. A nomenclatura vigente aplicada à classificação binária das amostras de rotavirus compreende, em sequência, as especificidades G e P [sorotipo (se disponível) e genótipo entre colchetes] conforme o Quadro 1.

Quadro 1 – Diversidade antigênica dos rotavírus

Classificação	Diversidade	Determinado por
Grupos	A-E	VP6
Subgrupo	I, II, I+II, Não I e Não II	VP6
Tipo G	G1-G23	VP7
Tipo P	P1-P31	VP4
Genótipo NSP4	A-E	NSP4

As proteínas VP7 e VP4 são consideradas críticas para o desenvolvimento de vacinas contra rotavírus, já que representam “alvos” de anticorpos neutralizantes, os quais estão associados à imunidade (Dennehy ., 2007; Ward, 2008). Além disso, essas duas proteínas são codificadas independentemente, conferindo ao rotavírus ampla diversidade antigênica. Não obstante, entre os

rotavírus que infectam o homem, a maioria das amostras virais exibe as seguintes dualidades G e P: G1P[8] (a predominante), G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8]. Reveste-se de particular relevância no contexto da infecção humana a emergência, em escala global, dos tipos virais dotados da especificidade G9 (Girard MP et al., 2006; Ebrahim JG, 2008). Recentemente, o tipo G12 tem sido detectado na Índia com crescente frequência e pode representar o próximo genótipo emergente de rotavírus em escala global (Angel et al., 2007; Gray et al., 2008).

4.3 INTERAÇÃO VÍRUS-CÉLULA

Após a ingestão, os rotavírus infectam os enterócitos maduros no topo das vilosidades intestinais do intestino delgado, principalmente no jejuno, principal sítio de replicação dos rotavírus. O capsídeo externo se associa diretamente ao processo infeccioso, atuando na adesão celular, penetração através da membrana e entrada na célula. Experimentos em animais indicam que a subunidade proteica VP8*, consequente à clivagem da proteína VP4 por tripsina pancreática, inicia o processo de penetração viral nas células epiteliais maduras que revestem as vilosidades,

Após a internalização, o vírion (partícula viral completa) é transportado ao lisossomo onde ocorre a perda do seu revestimento externo por ação das enzimas lisossomais, devido às baixas concentrações dos íons cálcio, daí advindo partículas de dupla camada. Em seguida há a ativação da transcriptase viral, promovendo a produção de RNAm, tanto para formação das proteínas virais como se constituindo em moldes com vistas à formação das progênes. Partículas subvirais são

desenvolvidas e agrupadas em áreas denominadas viroplasmas, localizadas próximas ao retículo endoplasmático (RE). Então, tais partículas atravessam para o interior do RE por ação da NSP4, que atua como um receptor intracelular. As partículas adquirem um envelope transitório devido à membrana do RE, que posteriormente desaparece, havendo a sua substituição por uma fina camada de proteína que constitui o capsídeo externo. Por fim ocorre a liberação de partículas virais maduras, contendo 3 camadas proteicas, por meio da lise celular (Angel et al, 2007; Estes, Kapikian, 2007).

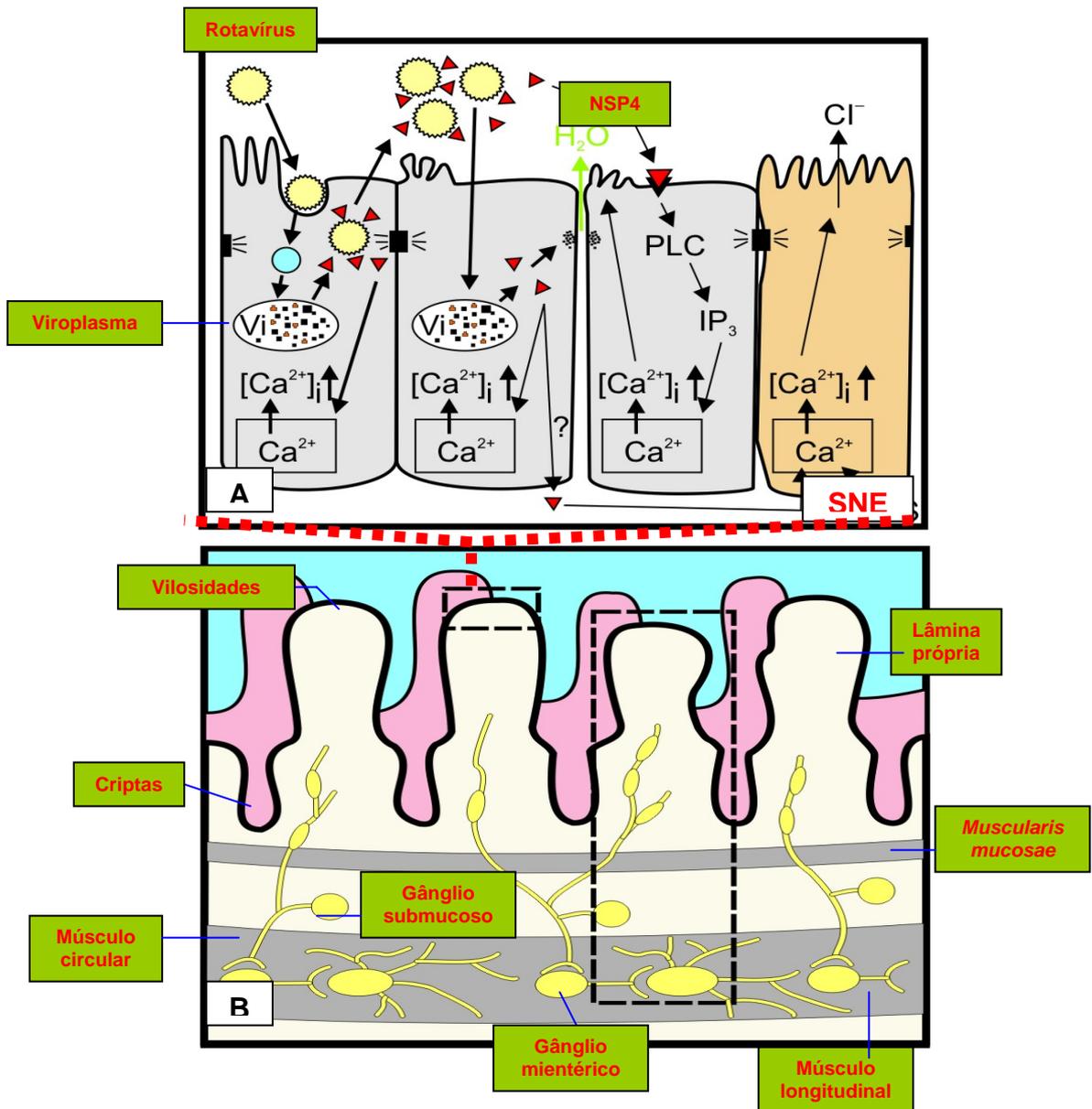
4.4 PATOGENIA

Os sintomas associados à infecção por rotavírus são principalmente diarreia e vômitos, resultantes da ação do vírus nos enterócitos maduros do ápice das vilosidades do intestino delgado (Figura 2). Especialmente na mucosa jejunal, o vírus produz achatamento e atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas intestinais, dilatação mitocondrial e infiltração mononuclear da lâmina própria do intestino. Isso ocasiona a lise das células responsáveis pelo mecanismo de absorção e secreção intestinal, desencadeando-se o processo diarreico. A extensa lesão epitelial causada pelo rotavirus leva a uma redução das dissacaridases, em particular a lactase, comprometendo a absorção de carboidratos na luz intestinal e, conseqüentemente, ocasionando um acúmulo de dissacarídeos no lúmen intestinal e afluxo de líquido por mecanismo osmótico (WHO, 2007; Angel et al., 2007; Greenberg, Estes, 2009).

Os mecanismos envolvidos na patogênese das infecções por rotavírus não estão completamente elucidados, embora estudos em animais demonstrem que o enterócito infectado apresenta uma glicoproteína não estrutural denominada NSP4, cuja propriedade enterotoxigênica promove a desestabilização da membrana celular ativando a fosfolipase C. Tal mecanismo levaria ao aumento das concentrações intracelulares do íon cálcio (Ca^{++}), com secreção do íon cloreto (Cl^-) e água para o lúmen intestinal ocasionando a diarreia secretora (Franco et al. 2006; Ward et al., 2008, Greenberg, Estes, 2009).)

Estudos mais recentes apontam um terceiro mecanismo, ainda não totalmente elucidado, como responsável pela diarreia secretora e aumento da motilidade intestinal, no qual o rotavírus estimularia o sistema nervoso entérico local sob ação da NSP4, segundo alguns autores. Daí adviria a produção de substâncias com atividade inflamatória como citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico. Ainda em modelos animais, estudos suscitam a hipótese de envolvimento das proteínas VP4 e NSP1 (Ward, 2008).

Figura 2 – Representação esquemática dos eventos relacionados à indução da diarreia por rotavírus (A) e arquitetura normal do intestino delgado (B) (Figura adaptada de Ramig et al., 2004).



Embora ainda prevaleça o conceito de que as rotavirose constituem doença puramente entérica, mais recentemente Blutt et al (2006) demonstraram antigenemia/viremia nas infecções por rotavírus em ratos, outros animais e humanos, sendo a replicação intestinal desse agente necessária para o estabelecimento da viremia e detecção de antígenos virais no sangue. Em 2007

esse mesmo grupo realizou investigação de antigenemia no soro de crianças hospitalizadas por GE (57 positivos para rotavírus nas fezes e 41 negativos), crianças com bronquiolite de etiologia viral conhecida (n=58) e desconhecida (n=17), crianças sem infecção e sem doenças crônicas (n=17) e adultos saudáveis (28). Foi confirmado que 90% (51/57) das crianças com fezes positivas para rotavírus apresentavam antigenemia por esse agente, comparados com 12% (5/41) nos pacientes com diarreia e amostras fecais negativas para rotavírus, 12% (2/17) nas crianças com bronquiolite de etiologia viral desconhecida, e nenhuma entre crianças e adultos sem diarreia. Os pesquisadores concluíram que a maior parte das crianças que são infectadas por rotavírus apresenta viremia, sugerindo um envolvimento extra-intestinal na patogênese dos rotavírus. O impacto desse achado nas manifestações clínicas da infecção por rotavírus permanece desconhecido (Blutt et al., 2007).

Pesquisadores de Nova Delhi analisaram o sangue de 102 pacientes que desenvolveram diarreia causada por rotavírus e 64% deles apresentaram antigenemia/viremia dentro de 72 horas após o surgimento da diarreia, sendo encontrado o tipo G1 como o mais frequentemente associado à viremia em relação aos outros sorotipos (Ray et al., 2006) . Em conclusão, esse estudo sugere que a antigenemia/viremia por rotavírus é comum em seres humanos durante a infecção natural, embora a detecção de antígenos no soro seja inferior àquela encontrada nas fezes.

Na Índia, estudo conduzido por Chitambar et al (2008) encontrou discordância de 12,5% entre os genótipos de rotavírus detectados no sangue (G2P[4]) e nas fezes (G12P[8], G8P[4]) de crianças hospitalizadas devido a diarreia aguda. Esses dados podem influenciar estudos de vigilância das cepas de rotavírus

aliando a genotipagem dessas cepas virais oriundas de amostras de fezes às obtidas também do soro, podendo detectar infecções mistas em pacientes com gastroenterite aguda.

O melhor entendimento a respeito do mecanismo da diarreia causada por rotavírus provavelmente possibilitará novas estratégias para tratamento e prevenção da doença.

4.5 EPIDEMIOLOGIA

Os rotavírus são a causa mais comum de gastroenterite grave e desidratação em crianças com idades abaixo de cinco anos, tanto nos países industrializados como naqueles em desenvolvimento, sendo responsável por aproximadamente 25 milhões de visitas médicas ambulatoriais. Ainda, cerca de 2 milhões de hospitalizações e aproximadamente 500.000 óbitos por ano globalmente. Desse total, 85 % ocorrem em países pobres. Nos Estados Unidos da América (EUA) ocorrem anualmente cerca de 2,7 milhões de episódios de gastroenterite causadas por rotavírus; 55.000-70.000 hospitalizações e 20-60 óbitos, com um custo de U\$ 1 bilhão de dólares a cada ano. (Girard et al., 2006;; Parashar et al., 2006; ACIP/CDC 2009)

Virtualmente todas as crianças, independentemente de situação econômica ou geográfica, são infectadas pelos rotavírus até 2-3 anos de idade. Os episódios mais graves costumam acontecer entre 3 meses e 2 anos de idade, com um pico de incidência entre 7 e 15 meses; entretanto, a idade mediana de ocorrência das gastroenterites entre crianças nos países em desenvolvimento é

inferior à observada naqueles desenvolvidos (6-8 meses versus 14-18 meses de idade respectivamente), sendo este um fator adicional a contribuir para o agravamento da doença nos países mais pobres, além das dificuldades envolvendo o acesso à terapia de reidratação e o número ainda elevado de crianças desnutridas (Girard et al, 2006).

Um estudo conduzido por Kane et al. (2004), para caracterizar a epidemiologia das diarreias causadas por rotavírus na América Latina, detectou índices de hospitalização entre 31-38%, sendo que 90% destas ocorreram em crianças abaixo dos 2 anos de idade. No Brasil, estima-se que nos primeiros 5 anos de vida uma em cada cinco (205 por 1.000) crianças necessite de atendimento médico ambulatorial devido a gastroenterite associada aos rotavírus. Além disso, uma em cada 29 (35 por 1.000) é hospitalizada, e uma em cada 1.429 (0,7 por 1.000) criança morre devido a complicações devidas à diarreia por rotavírus (Constenla et al., 2008). No contexto das desigualdades sócioeconômicas existentes entre as regiões do País, observam-se índices variáveis de óbitos para cada 100.000 crianças, sendo de 34,2% e 7,6% no nordeste e sudeste, respectivamente (Sartori et al., 2008).

Os rotavírus foram detectados em 56% dos espécimes fecais de crianças hospitalizadas com diarreia no Vietnam, 41% na China, 56% em Mynamar e 29% em Hong-Kong. Na África, estimativas indicam que 150.000 crianças morrem a cada ano devido à infecção por rotavírus. Acumulam-se dados indicativos de que esses enteropatógenos virais se associam a aproximadamente 40% das diarreias caracterizadas como nosocomiais em enfermarias pediátricas. (Linhares et al., 2002; Girard et al., 2006).

O mecanismo de transmissão mais frequente é pela via fecal/oral, diretamente de pessoa a pessoa ou indiretamente através de fômites dos indivíduos infectados, contendo cerca de 10^{12} partículas virais por grama do espécime fecal (WHO, 2007). Há evidências sugerindo que a transmissão também possa ocorrer através da via respiratória, o que não implicaria, entretanto, multiplicação no trato respiratório (Gray et al., 2008). Reinfecções por rotavírus são comuns, embora a primeira infecção seja a mais expressiva clinicamente.

Em climas temperados, a incidência de gastroenterite por rotavírus ocorre tipicamente em picos durante o inverno, enquanto que nos países de clima tropical a infecção incide de forma mais uniforme ao longo de todo o ano (WHO, 2007). Estudos conduzidos por Pitzer et al. (2009) demonstraram que nos anos de 2007 e 2008 o uso em larga escala da RotateqTM no EUA retardou em 2-4 meses a ocorrência sazonal dos rotavírus, além de reduzir substancialmente sua magnitude em relação às epidemias dos anos anteriores.

A ocorrência universal das infecções por rotavírus mostra claramente que o acesso à água tratada e às condições sanitárias adequadas não promove impacto na redução da transmissão do vírus (WHO, 2007).

A epidemiologia da infecção por rotavírus é um fenômeno complexo e sujeito a mudanças devido à sua substancial diversidade genética (O’Ryan, 2009). Múltiplas investigações demonstram que vários sorotipos podem co-circular numa mesma comunidade a cada ano, embora um determinado tipo prevaleça amplamente sobre os demais, concorrendo com até 50% do total em circulação (Estes, Kapikian, 2007). Há ainda evidências de que um determinado sorotipo possa predominar durante 1-2 anos, emergindo a partir de então uma nova variedade antigênica dominante. (Kapikian et al., 2001; Iturriza-Gomara et al., 2003).

A distribuição geográfica dos diferentes tipos de rotavírus humano varia amplamente. Rotavírus do tipo G1P[8] são mais frequentes na América do Norte, Europa e Austrália do que na América do Sul, Ásia e África, e tem sido o tipo viral mais frequentemente encontrado nos últimos 30 anos (Angel et al., 2007)

Estudos até a década de 1990 evidenciavam uma predominância dos tipos G1-G4, mas desde então o G9P[8] ou G9P[6] tem emergido em todo o mundo, tendo sido isolados em 4,1% consoante estudos recentes (Angel et al., 2007).

Embora a relação entre sorotipos de rotavírus e virulência não tenha sido claramente estabelecida, na América Latina ensaios clínicos com vacina contra rotavírus demonstraram maior associação de episódios graves de GE envolvendo o sorotipo G9 em comparação com o G1 (scores de Vesikari de 16 e 11, respectivamente), além de associação com maior índice de desidratação grave (0% no grupo com sorotipo G1 e 47% com G9) (Linhares et al., 2006).

Mais especificamente na Amazônia, uma revisão abrangendo investigações durante 27 anos (1981-2008) e 993 amostras de rotavírus com sorotipo definido, constatou que o G1 predominou em 43% (n = 426) do total; o tipo G2 exibiu caráter cíclico quanto à ocorrência, enquanto o G9 emergiu no início da década de 1990. Em termos de combinação binária, prevaleceram as amostras do tipo G1P[8] e G2P[4]. A vigilância sistemática da circulação de cepas de rotavírus após a introdução da vacina em larga escala no Brasil denota a expressiva ocorrência do tipo G2P[4], em 61-91% das amostras circulantes. Tal achado pode estar associado ao seu padrão cíclico de circulação ou à uma pressão seletiva exercida pela introdução da vacina no Programa Nacional de Imunizações (de Oliveira et al., 2008). Achados semelhantes em relação ao tipo G2 em Recife, Pernambuco, foram publicados em 2008 por Nakagomi et al.

O novo tipo G12, detectado na Índia, tem ocorrido de forma crescente em escala global, com especificidade P[8] ou P[6], podendo representar o próximo genótipo emergente e talvez determinar uma mudança no cenário atual das estratégias voltadas à vacinação contra rotavírus (Angel et al., 2007).

A distribuição epidemiológica dos sorotipos de rotavírus sugere que a imunidade sorotipo-específica tem um papel importante, mas não exclusivo, na proteção, como um claro indicador de que proteção heterotípica também ocorre e é clinicamente significativa (Franco et al., 2006).

4.6 IMUNIDADE

Embora os mecanismos envolvidos na resposta imune à infecção e desenvolvimento de doença por rotavírus não estejam completamente elucidados, admite-se que haja o envolvimento de anticorpos sistêmicos e dos produzidos na mucosa intestinal, além da imunidade mediada por células (Dennehy 2007; Gray et al. 2008). Estudos em modelos animais têm sido especialmente importantes para incrementar o entendimento da imunidade nas infecções por rotavírus. Diversos estudos sugerem que os anticorpos neutralizantes dirigidos às proteínas VP4 e VP7 são indutores de proteção (Dennehy, 2007; Ward, 2008).

A primeira infecção por rotavírus (natural ou induzida por vacina) resulta em resposta imune de caráter predominantemente homotípico, mediada por anticorpos contra as proteínas VP7 e VP4. Nos processos infecciosos subsequentes (reinfecções), entretanto, o espectro de resposta ampliado assume caráter heterotípico ou de proteção cruzada (Velázquez et al., 1996). Após uma infecção

natural, 40% das crianças estão protegidas contra infecção subsequente por rotavírus, 75% contra diarreia, e 88% frente às diarreias graves. Episódios recorrentes de infecção conferem progressivo aumento na proteção. Admite-se que nenhuma criança que tenha apresentado duas infecções prévias por rotavírus desenvolva gastroenterite grave subsequentemente (Dennehy, 2007). Ressalte-se que rotavírus de tipos G distintos reservam entre si proteínas idênticas dos pontos de vista sorológico e genotípico, característica determinante da proteção cruzada (Ward, 2008).

Níveis séricos de anticorpos IgG e IgA contra rotavírus, detectados após infecção natural, têm sido correlacionados com proteção nos estudos conduzidos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, particularmente contra episódios graves de diarreia. A IgA presente no lúmen intestinal devido ao fenômeno de transudação, reflete os níveis séricos dessa imunoglobulina. Estima-se que os anticorpos intestinais confirmam maior proteção contra a doença causada por rotavírus do que aqueles circulantes (Ward et al., 2008). Em termos gerais, admite-se que participam desse processo os anticorpos específicos das classes IgA e IgG, dirigidos às proteínas VP7, VP4, VP6 e NSP4.

O papel da imunidade celular tem sido cada vez mais evidenciado em diversos estudos. Os linfócitos B parecem envolvidos na produção dos anticorpos específicos IgA e IgG, induzindo proteção contra doença subsequente. Os linfócitos citotóxicos T CD8+ e CD4+, por sua vez, promoveriam a resolução do quadro infeccioso (Dennehy, 2007; Angel et al., 2007; Ward et al., 2008).

Infecções por rotavírus ocorridas nos primeiros meses de vida em lactentes, de forma assintomática, podem ser explicadas pela passagem de

anticorpos maternos passivamente, seja via transplacentária, seja pela ingestão de leite materno (Linhares et al., 1989).

Em pacientes imunocomprometidos, a infecção natural por rotavírus não é regularmente associada à acentuação de quadros graves de diarreia, embora a excreção viral possa apresentar-se prolongada. Entretanto, indivíduos que são imunocomprometidos devido à imunodeficiência congênita, transplante de órgãos ou de medula óssea, algumas vezes experimentam quadros de gastroenterite grave prolongada e por vezes fatal (WHO, 2007).

4.7 QUADRO CLÍNICO

O espectro clínico das rotaviroses é amplo, abrangendo desde quadros assintomáticos, frequentes na fase neonatal, transitórios, com diarreia de leve intensidade até gastroenterites graves que podem levar à desidratação (WHO, 2007). Classicamente, após um período de incubação de 1 a 2 dias, o quadro se instala de forma abrupta através do surgimento de febre e vômitos, seguidos de diarreia aquosa e explosiva, sem sangue, com duração de aproximadamente 3-8 dias (WHO, 2007; Gray et al., 2008).

Quadros diarreicos podem prolongar-se por 2 a 3 semanas, em geral associados à intolerância à lactose, resultante da redução das dissacaridases, em particular a lactase, advinda da extensa lesão no epitélio intestinal causada pelo rotavírus. Daí advém o comprometimento da absorção de carboidratos na luz intestinal. A ocorrência de fezes mucopiosanguinolentas suscita a associação a outro patógeno, normalmente de origem bacteriana. A fisiopatologia das diarreias

causadas por rotavírus resulta da combinação de mecanismos osmótico e secretor (Gray et al., 2008).

A febre normalmente se apresenta durante 24-48 horas, e denota caráter moderado, porém pode alcançar temperaturas superiores a 39°C em 30% das crianças (ACIP/CDC, 2009).

Os vômitos geralmente são intensos e, apesar de terem duração aproximada de 24-48 horas, podem tornar-se incoercíveis dificultando muitas vezes a terapia de reidratação oral. Não raro os vômitos podem ocorrer de forma isolada ou preponderarem em relação ao quadro diarreico. O mecanismo pelo qual os rotavírus causam vômitos não é conhecido.

Além da tríade clássica, ou seja, vômitos, febre e diarreia, eventualmente ainda se observam sintomas como náuseas e cólicas abdominais de intensidade variável. Manifestações extraintestinais associadas aos rotavírus, como otites, quadros respiratórios, hepatite transitória, intussuscepção e enterite necrotizante poderiam ser explicadas como decorrentes do caráter sistêmico da infecção recentemente demonstrada em estudos (Blutt et al., 2006; Gray et al., 2008;).

A excreção viral ocorre desde o período de incubação, com pico entre 72-96 horas após o início dos sintomas, estendendo-se até 8-10 dias mesmo após a resolução do quadro. Estudos conduzidos por Staat et al. (2002) correlacionam a excreção viral ao quadro clínico apresentado, ensejando a formulação da hipótese de que há relação direta entre intensidade da excreção viral e a exuberância dos sintomas.

Usualmente, a resolução do quadro infeccioso é auto limitada e completa, porém complicações podem ocorrer em decorrência da desidratação, especialmente

isotônica, distúrbios eletrolíticos, desequilíbrio ácido-básico, notadamente a acidose metabólica e estado de choque, com desfecho eventualmente fatal.

As complicações advindas do quadro infeccioso por rotavírus assumem particular magnitude entre crianças nos países em desenvolvimento, devido à dificuldade no acesso aos serviços de pronto atendimento em saúde. Paralelamente, registrem-se condições mórbidas associadas como a desnutrição, baixo peso ao nascer, prematuridade e infecções associadas a outros patógenos.

4.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Nas infecções por rotavírus, apesar de o quadro clínico constituir um forte indicador da doença, particularmente em crianças com idades inferiores a cinco anos, é de suma importância obter a confirmação laboratorial deste agente. A pronta detecção do mesmo pode auxiliar o julgamento médico, especialmente diante da suspeita de enteroinfecção por *Escherichia coli* enterotoxigênica, a qual evolui de forma indistinta das rotaviroses. Além do interesse clínico, a confirmação laboratorial do agente é extremamente importante para corroborar os dados de vigilância epidemiológica.

Considerando o fato de que os rotavírus são excretados nas fezes em elevadíssimas concentrações ($>10^{12}$ partículas virais/grama de fezes), este material se constitui no melhor espécime a ser analisado laboratorialmente. O período ideal para a detecção dos rotavírus se situa entre o primeiro e o quarto dias da doença, quando se registra o pico de excreção.

Embora haja uma ampla diversidade de testes diagnósticos comercialmente disponíveis, os ensaios imunoenzimáticos para detecção dos antígenos de rotavírus diretamente em espécimes fecais constituem-se no método mais sensível. Um espectro de métodos laboratoriais mais avançados pode ser utilizado para a diferenciação do tipo viral, posteriormente. Tanto a infecção natural quanto a vacinação induzem a produção de anticorpos que são detectados por meio de métodos sorológicos (WHO, 2007). A maioria dos procedimentos laboratoriais empregados visa essencialmente à detecção da proteína estrutural VP6 dos rotavírus, integrantes do grupo A (Gray et al., 2008).

4.8.1 Ensaio imunoenzimático (ELISA)

O ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) é a técnica mais difundida e prática para a detecção de rotavírus, representando o método de escolha mais sensível para a detecção de antígenos virais em espécimes clínicos. Os múltiplos *kits* imunoenzimáticos em uso comercial são de rápida execução, embora nem sempre disponíveis a preços razoáveis. Esses ensaios incluem anticorpos policlonais ou monoclonais dirigidos ao antígeno VP6 dos rotavírus pertencentes ao grupo A. A aplicação dos testes imunoenzimáticos dirigidos aos grupos B e C de rotavírus se restringe a alguns grandes centros de pesquisa. Em escala limitada, existem *kits* comerciais contendo anticorpos monoclonais específicos para a proteína VP7, objetivando a classificação destes em subgrupos e sorotipos (WHO, 2006; Kapikian et al., 2001; ACIP/CDC, 2009).

4.8.2 Aglutinação com partículas de látex (APL)

Este sistema envolve basicamente suspensão contendo microesferas de látex devidamente sensibilizadas com anticorpos monoclonais para a proteína VP6, que ao contato com preparações positivas para rotavírus promovem aglutinação nitidamente visível das partículas examinadas contra superfície escura. Trata-se de um recurso prático, rápido (resultados em até 5 minutos), de relativo baixo custo (em geral até 3 vezes inferior ao do ELISA) e sensibilidade comparável à do ELISA, justificando a recomendação do uso rotineiro em laboratórios ambulatoriais e hospitalares.

4.8.3 Microscopia eletrônica

Constitui-se em técnica de elevada especificidade, considerada frequentemente padrão-ouro no diagnóstico de infecções virais. Esse procedimento possibilita a detecção de partículas de rotavírus nas fezes, inclusive dos não pertencentes ao grupo A, sendo aplicável primariamente à pesquisa científica e usada em geral diante de resultados conflitantes a partir de outros métodos laboratoriais. Requer equipamento sofisticado e de alto custo, além de técnicos devidamente qualificados, não sendo prático para uso em larga escala.

4.8.4 Eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA)

A EGPA (*polyacrylamide gel electrophoresis*) é um método de execução simples, sensível e específico para a detecção do RNA viral, considerando que o genoma dos rotavírus representa expressiva parcela do conteúdo fecal na vigência do quadro agudo da doença. Sua sensibilidade é comparável à do ELISA, com a vantagem de permitir a identificação de diferentes perfis genômicos ou eletroferotipos das amostras virais, mesmo daqueles rotavírus caracterizados como atípicos (integrantes dos grupos B, C, D, E ou F). Daí se revelar um método importante em termos epidemiológicos, especialmente em situações epidêmicas.

4.8.5 Técnica da biologia molecular

Abrange procedimentos diagnósticos modernos empregados para a detecção do genoma viral e enseja a classificação dos rotavírus em múltiplos genótipos, estabelecidos com base nas especificidades inerentes às proteínas VP4 e VP7 dos rotavírus (Linhares et al., *in* Coura 2005); sua aplicação ainda está restrita em larga escala à pesquisa científica.

4.8.5.1 Hibridização (*dot-blot*)

Baseada na utilização de sondas de RNA marcadas com enzimas ou radioisótopos que se ligam a fitas complementares do DNA alvo do vírus, o qual se transferiu para uma membrana de *nylon*, formando híbridos (RNA-DNA). A captura desses complexos em geral envolve o uso de anticorpos marcados com a fosfatase alcalina e via quimioluminescência.

4.8.5.2 Reação em cadeia da polimerase precedida da transcrição reversa (RT-PCR)

Fundamenta-se na amplificação enzimática dos genes 9 (tipos G) e 4 (tipos P), utilizando-se *primers* específicos (sondas moleculares), ou seja, sequências de bases homólogas àquelas contidas em RNA presente no espécime clínico analisado. Apresenta alta especificidade e sensibilidade 100.000 vezes superior àquela do EGPA, e se constitui em recurso relevante nos estudos epidemiológicos, já que permite a identificação de genótipos circulantes com base nas especificidades das proteínas VP4 e VP7. Ressalte-se que, atualmente, a RT-PCR constitui o procedimento caracterizado como “padrão-ouro” no diagnóstico das infecções por rotavírus.

4.8.5.3 Sequenciamento genômico

Possibilita a genotipagem das amostras pela análise das sequências de nucleotídeos ou aminoácidos, além de permitir a identificação de possíveis mutações ou alterações nessas sequências. Sua aplicação, entretanto, é restrita à investigação científica (Mascarenhas et al., 2007; Gabbay et al., 2008).

4.8.6 Culturas celulares

O isolamento do vírus é feito utilizando-se linhagens MA104 (oriundas de rim de macaco) e CaCo-2 (células de carcinoma da cérvix uterina), e imunofluorescência para a identificação, observando-se típico padrão granular citoplasmático. Como a propagação do rotavírus evolui de forma bastante lenta, o método não possui valor prático para diagnóstico, ficando reservado à aplicação científica.

4.8.7 Métodos sorológicos

Utiliza-se técnica imunoenzimática para a mensuração dos níveis séricos de IgG ou IgA, estabelecendo-se diagnóstico a partir da elevação das concentrações desses anticorpos. Não apresenta valor prático como diagnóstico, sendo mais utilizado nos testes envolvendo vacinas contra rotavírus, visando à caracterização da resposta imune específica em relação aos tipos vacinais.

4.9. TRATAMENTO

O tratamento da gastroenterite causada por rotavírus baseia-se principalmente na reposição precoce das perdas hidroeletrolíticas causadas pelos episódios de vômito e diarreia, conduta também recomendada no tratamento das diarreias agudas de quaisquer etiologias (WHO, 2005). Até o momento não há droga antiviral eficaz a ser utilizada no combate aos rotavírus.

4.9.1 Sais de reidratação oral (SRO)

A reidratação é feita através da terapia de reidratação oral (TRO) utilizando-se os sais de reidratação oral (SRO) preconizados desde a década de 1970 pela OMS, a qual recentemente propôs o uso de uma nova formulação do SRO denominada solução de baixa osmolaridade, que, por conter menores concentrações de sódio (75 mEq/L), cloro (65 mEq/L) e glicose (75 mEq/L), reduz a

duração da diarreia, promove diminuição do volume das fezes e restabelece o equilíbrio hidroeletrólítico, com menor necessidade de reposição de fluidos via intravenosa em relação à utilizada anteriormente (Hahn S et al., 2001; Duggan et al., 2004). Os SRO devem ser oferecidos após a reconstituição do conteúdo do pacote num litro de água limpa.

No Brasil ainda se encontra disponível para uso em toda a rede de saúde a formulação dos SROs contendo glicose, cloro e sódio nas concentrações padrões de 111, 80 e 90 mEq/L, respectivamente. De acordo com a OMS (2006), cada país deve planejar a introdução do SRO de baixa osmolaridade na dependência dos estoques disponíveis da formulação antiga, devendo-se evitar a circulação dos dois produtos concomitantemente.

A TRO é eficaz na maioria dos casos e deve ser administrada mesmo na vigência de vômitos, em pequenos volumes e a intervalos curtos após cada evacuação diarreica. O volume a ser administrado dependerá da avaliação do estado de hidratação da criança, podendo variar de 50-100 ml/kg em 4-6 horas, ou 50-200 ml após cada episódio diarréico, até que a diarreia desapareça.

Reserva-se a administração de fluidos por via parenteral para os casos graves, com comprometimento da consciência, estado de choque ou vômitos incoercíveis, podendo-se administrar solução glicofisiológica em volumes de até 50 ml/kg durante 1-4 horas.

4.9.2 Alimentação

Mesmo diante de quadros diarreicos acentuados, a alimentação habitual da criança deve ser mantida, respeitando sua aceitação e fracionando mais as

porções, a fim de manter o aporte dos nutrientes necessários ao seu desenvolvimento e prevenir a perda de peso durante a infecção. O aumento da ingestão de líquidos diversos não substitui a alimentação da criança. Fórmulas lácteas especiais só são indicadas em casos de intolerância à lactose naquelas crianças que fazem uso habitual do leite de vaca, sendo necessário então o uso de fórmulas a base de soja, ou mesmo isentas de lactose (WHO, 2006).

4.9.3 Zinco

Diversos estudos têm demonstrado que a suplementação de zinco durante o episódio diarreico reduz a duração, a severidade e a incidência de diarreias nos 2-3 meses seguintes à terapia, além de incrementar o apetite. A OMS passou a recomendar formalmente a administração de zinco, na dose de 10-20 mg/dia, sob a forma de sal (acetato, sulfato, gluconato), durante 10-14 dias tão logo se inicie o processo diarreico. Lactentes abaixo de 6 meses de idade devem receber 10 mg/dia de zinco, e acima dessa idade 20mg/dia, manipulados artesanalmente e diluídos em pequena quantidade de líquido (água, leite materno, etc) (Strand TA, et al. 2002; Bhatnagar S et al., 2004; WHO, 2006; Ferraz IS et al., 2007).

4.9.4 Adsorbantes (caolin, pectina, colestiramina)

Não possuem a propriedade de reduzir a perda de água e eletrólitos, agem apenas melhorando o aspecto líquido da fezes, portanto não devem ser utilizados (WHO, 2005).

4.9.5 Antiespasmódicos (difenoxilato, loperamida)

O uso dessas substâncias pode retardar a eliminação dos líquidos e sais que já fluíram para a luz intestinal, bem como de toxinas produzidas pelo agente causador, podendo prolongar a doença (WHO, 2005).

4.9.6 Probióticos

São microrganismos vivos compostos por fungos e/ou bactérias ácido-lácticas não patogênicas, como os lactobacilos (*Lactobacillus GG*) e bifidobactérias (*Saccharomyces boulardii*), cuja função consistiria em auxiliar no combate ao agente causador da diarreia através da restauração da flora intestinal normal podendo trazer algum benefício ao hospedeiro. Não existem evidências científicas até o momento que recomendem formalmente seu uso no tratamento de gastroenterites (Salazar-Lindo et al., 2004; WHO, 2005).

4.9.7 Nitazoxanida

Recentemente, em 2008, Teran CG et al. avaliaram a eficácia da nitazoxanida em 90 crianças com idades entre 28 dias e 24 meses, portadoras de diarreia causada por rotavírus, evidenciando resultados similares. Tais achados apontam para a possibilidade de uso da nitazoxanida no tratamento de doença diarreica por rotavírus, principalmente nos países que ainda não têm inserida em seu calendário básico de imunizações a vacina contra esse agente. São necessários mais estudos envolvendo um maior número de pacientes para consolidar os achados obtidos até então, tanto em adultos quanto nas crianças, incluindo melhor

avaliação de seu mecanismo de ação, e frente a dados clínicos como redução dos episódios de vômitos e febre.

4.9.8 Racecadotril

Droga antissecretora que agiria reduzindo o número de episódios diarreicos, foi avaliada somente em adultos, não havendo ainda estudos envolvendo sua eficácia em crianças (Cezsard & Salazar-Lindo, 2005).

4.10 CONTROLE E PROFILAXIA

Diante das extensas epidemias de rotavirose que se repetem a cada ano em países desenvolvidos, a despeito das excelentes condições de saneamento e higiene, prevalece o conceito de que práticas higiênicas como a lavagem das mãos, saneamento básico adequado e os cuidados com água e alimentos não determinam sensível impacto no controle e profilaxia das infecções por rotavírus. A profilaxia mais efetiva contra as gastroenterites causadas por rotavírus consiste na administração de vacinas.

Devido a infecção natural por rotavírus induzir excelente proteção, principalmente contra doença grave, desde a década de 1980 grandes esforços têm sido envidados para o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra o rotavírus.

Um objetivo realístico para as vacinas contra rotavírus consiste em simular a proteção contra a doença, a exemplo do que ocorre após uma infecção natural.

No tocante às vacinas pioneiras contra rotavírus, o primeiro grupo compreendeu amostras de origens bovina e símia (estratégias “Jennerianas”). Nesse contexto se destacaram as cepas RIT 4237 e WC3, ambas obtidas a partir de rotavírus bovinos (sorotipo G6) e atenuadas via passagens sucessivas em linhagens celulares e adaptadas a temperaturas progressivamente mais baixas. Essas candidatas a vacina, embora eficazes nos testes de campo em países desenvolvidos, falharam nas regiões tropicais (Ward et al., 2008).

Uma cepa de origem símia, MMU 18.006 (ou RRV- *rhesus rotavirus*), sorotipo G3, emergiu como uma candidata promissora, na medida em que conferiu expressiva proteção contra episódios diarreicos graves; entretanto, induziu importantes efeitos colaterais, principalmente a febre. Além disso, sua eficácia somente se demonstrou expressiva naquelas regiões onde o tipo homólogo ao da vacina, G3, prevalecia (Kang, 2006).

Posteriormente, conjugaram-se à RRV outros três rotavírus geneticamente reestruturados, exibindo identidades antigênicas com aqueles de origem humana pertencentes aos sorotipos G1, G2 e G4, sendo denominada RRV-TV (*rhesus-human, reassortant, tetravalent rotavirus vaccine*). Avaliou-se a RRV-TV em duas concentrações distintas, quais sejam, 4×10^4 pfus (*plaque-forming units*) e 4×10^5 pfus em 5 países envolvendo aproximadamente 15.000 crianças com idades inferiores a 6 meses, a quem se administraram 3 doses da vacina ou placebo.

Os resultados satisfatórios obtidos com a RRV-TV nos países industrializados e naqueles em desenvolvimento justificaram o seu licenciamento, na

concentração de 4×10^5 pfus, pela *Food and Drugs Administration* (FDA), EUA em 1998. Sob a designação comercial de Rotashield™ (Wyeth-Lederle, Philadelphia, PA) a vacina foi incorporada ao programa americano de imunizações em regime de 3 doses aplicadas aos 2, 4 e 6 meses de idade.

O uso da RRV-TV foi interrompido após 1 ano da sua comercialização, devido à associação com aumento do número de casos de intussuscepção; na ocasião, mais de 600.000 crianças foram imunizadas. À época de sua retirada do mercado dos EUA, nenhum outro país havia ainda introduzido a vacina globalmente. O risco de intussuscepção foi mais elevado dentro das 2 semanas após a administração da primeira dose, sendo estimado em 1 para 10.000 vacinas administradas (Dennehy PH, 2007; ACIP/CDC, 2009).

Alguns pesquisadores sugeriram que a associação com intussuscepção era mais expressiva de acordo com a idade apresentada no momento da administração da primeira dose, ocorrendo maior risco entre crianças com idades superiores a 90 dias, comparativamente àquelas imunizadas aos 2 meses. Entretanto, após revisão dos dados disponíveis, o “Global Advisory Committee on Vaccine Safety”, da OMS, concluiu que o risco de intussuscepção associada à RRV-TV era maior entre crianças vacinadas com idades superiores a 60 dias, porém não havia evidências suficientes para concluir que o seu uso em crianças abaixo dessa idade estivesse relacionado a menor risco (CDC, 2009).

Ainda não se elucidou plenamente o mecanismo envolvido na patogênese da intussuscepção desencadeada pela RRV-TV. Não obstante, 3 hipóteses são aventadas: “cepa única”, postulando o vínculo causal com a própria preparação vacinal; “expressivo inóculo”, associando o fenômeno ao maciço conteúdo viral

oferecido; e “replicação viral”, atribuindo aos vírus *RRV*, especificamente, o potencial deletério. (Offit P; 2002).

4.10.1 Vacinas licenciadas (Quadro 2)

4.10.1.2 Vacina pentavalente de origem bovino-humana (*PRV*)

Denominada comercialmente de RotateqTM e produzida pela Merck, Inc, EUA, consiste em formulação pentavalente de origem bovino-humana, atenuada, que compreende re-estruturação envolvendo as proteínas VP7 dos rotavírus que mais infectam o homem: G1, G2, G3, e G4, e o tipo mais comum de VP4, P[8]. Um extenso estudo voltado à eficácia evidenciou índices protetores de 74 e 98% contra diarreias em geral e os quadros graves, respectivamente (Kang G, 2008). Estudos de segurança envolvendo mais de 70.000 crianças, em particular nos EUA e Europa, onde metade das crianças recebeu vacina, não evidenciaram aumento do risco de instussuscepção, comparativamente ao grupo que recebeu placebo. A vacina foi administrada em 3 doses, nos 2°, 4°, e 6° meses de vida, via oral. Esse estudo evidenciou também nítida eficácia da RotateqTM frente aos múltiplos sorotipos, incluindo amostras G1, G2, G3, G4 e o emergente G9.

Recentes investigações demonstraram que a eficácia da *PRV* contra gastroenterites graves por rotavírus se sustenta em níveis superiores a 90% por pelo menos 3 anos. Tais achados consubstanciaram seu licenciamento em fevereiro de 2006 pelo FDA, para uso em crianças nos EUA. Em novembro de 2006, foi incluída no programa de imunizações em mais de 100 países da Europa e América Latina.

Em parceria com a PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*), a Merck planeja conduzir estudos clínicos na África e Ásia (Dennehy, 2007).

Na Nicarágua, Patel et al. (2009) conduziram um estudo caso-controle em quatro hospitais, durante um ano, tendo demonstrado que a efetividade do esquema completo com Rotateq (3 doses) foi de 46% (IC95% 18-64%) em prevenir hospitalização devido à infecção por rotavírus; 58% (IC95%, 30-74%) contra diarreia grave por rotavírus e 77% (IC95%, 39-92%) contra diarreia muito grave por rotavírus. Nesse estudo, cerca de 55% dos casos e controles tinham recebido o esquema completo de vacinação. Tais achados evidenciam menor risco de diarreia grave por rotavírus em crianças abaixo de 2 anos de idade na Nicarágua, porém os níveis de proteção mostraram-se inferiores àqueles observados nos ensaios clínicos conduzidos nos países desenvolvidos.

Atualmente, a RotateqTM encontra-se licenciada nos EUA, Américas Central e do Sul, África, Europa e Pacífico Ocidental. A faixa etária preconizada para administração da primeira dose da RotateqTM é entre 6-12 semanas de idade, com intervalo mínimo de quatro semanas para administração da segunda e terceira doses da vacina, cujo limite máximo de idade não deve ultrapassar 32 semanas.

4.10.1.3 Vacina atenuada de origem humana (RIX 4414)

Trata-se de vacina humana atenuada produzida pela GlaxoSmithKline Biologicals (GSK), Rixensart, Bélgica, derivada da amostra original 89-12 isolada de uma criança naturalmente infectada por rotavírus, com especificidade G1P[8], após clonagem e passagens sucessivas em culturas celulares, daí advindo a cepa vacinal propriamente dita, **RIX 4414**, denominada comercialmente **RotarixTM** (Angel J et al., 2007, Cheuvart et al., 2009).

Estudos de fases II e III foram conduzidos em cerca de 31 países, envolvendo aproximadamente 100.000 crianças. Muitos desses estudos foram levados a efeito em países pobres da América do Sul e Ásia, estratégia que facilitou o licenciamento nessas regiões, bem como a sua pré-qualificação pela OMS, em 2007, daí advindo a disponibilidade da vacina em populações com elevado índice de gastroenterite por rotavírus.

Na América Latina, as investigações caracterizadas como de fase II (duplo-cegas e controladas por placebo) envolveram 2.155 dessas crianças no Brasil, México e Venezuela, daí resultando indicadores satisfatórios quanto à sua imunogenicidade e segurança, além da eficácia na prevenção das gastroenterites graves por rotavírus. Com efeito, na concentração de $10^{5,8}$ ffu (*fluorescent foci units*) por dose, a vacina alcançou níveis protetores de 70% e 86% contra todas as gastroenterites por rotavírus e aquelas caracterizadas como graves, respectivamente, observando-se a sua administração no segundo e quarto meses de vida. Assinale-se que a vacina conferiu proteção de aproximadamente 60%, já após a primeira dose nesses países. A taxa de eventos adversos graves registrados entre as crianças vacinadas e as que receberam placebo foram comparáveis, mostrando que a vacina foi bem tolerada (Linhares et al., 2006). Não houve diferença nos níveis protetores da vacina, comparadas crianças desnutridas àquelas híidas (Perez-Schael et al., 2007).

Subsequentemente, um amplo estudo de fase III, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo mais de 63.000 crianças recrutadas em 11 países da América Latina e Finlândia, foi realizado para confirmar que a vacina não causava intussuscepção. Os participantes receberam duas doses da vacina ($n = 31.673$) ou placebo ($n = 31.552$) no segundo e quarto meses de vida, seguindo-se

acompanhamento dos mesmos por um ano. Com efeito, ao longo dos 31 dias após cada dose, registraram-se 6 casos desse processo obstrutivo intestinal entre os que receberam o imunizante e 7 naqueles a quem se administrou placebo ($p=0,78$). Um subgrupo de 20.000 crianças foi acompanhado para avaliação de eficácia, alcançando níveis de proteção de 85% contra gastroenterites graves e hospitalizações por rotavírus (Ruiz-Palacios et al., 2006).

A vacina também demonstrou elevada eficácia em prevenir gastroenterites de qualquer gravidade causada pelo tipo predominante G1 (92%), e os sorotipos G3, G4 e G9 (88%) (Dennehy, 2007). No que se refere a hospitalizações devidas a gastroenterites ou diarreias de qualquer etiologia, evidenciou-se proteção de 42%, o que representa uma significativa redução no impacto global das gastroenterites (Ruiz-Palacios et al., 2006).

Ainda no contexto desses estudos, um subgrupo ($n=15.183$) foi acompanhado até os dois anos de idade para avaliar a manutenção da eficácia, a qual alcançou 80,5%. Ressalte-se que a proteção contra hospitalizações por gastroenterite causada por rotavírus e outros agentes etiológicos foi de 83% e 40%, respectivamente. O acompanhamento durante o segundo ano também corroborou os achados prévios quanto à inexistência de eventos adversos graves, em particular a intussuscepção (Ruiz-Palacios et al., 2006).

Na Europa foram recrutadas cerca de 4.000 crianças em 6 países, onde a eficácia contra diarreias graves por rotavírus foi estimada em 96% para o primeiro ano de acompanhamento e 86% no segundo. Considerando-se as hospitalizações associadas a diarreia por rotavírus nos dois anos de acompanhamento, essa proteção alcançou 96%. Esses estudos evidenciaram ainda uma proteção significativa contra gastroenterite grave por rotavirus dos sorotipos G1, G2, G3, G4 e

G9, com nítida proteção em relação ao tipo G2, de 86%. No tocante à segurança, registrou-se apenas um caso de intussuscepção, ocorrido 8 dias após a administração da segunda dose (Vesikari et al., 2007).

Na África do Sul e República do Malauí, a avaliação da eficácia da Rotarix™ frente aos episódios graves de GE, inclusive em crianças infectadas pelo HIV, revelou que os dados obtidos em conjunto alcançam proteção de 61% (IC95% 44,0-73,2), evidenciando o desempenho satisfatório da vacina em regiões de extrema pobreza e grande prevalência de co-morbidades como SIDA e malária (Cunliffe et al., 2009).

Na Europa, Omenñaca et al (2009) avaliaram a imunogenicidade, em termos de imunoglobulina A, da Rotarix™ em prematuros, evidenciando-se 75,9% de conversão sorológica (IC95% 56,5-89,7) no grupo com idade gestacional entre 27-30 semanas e 88,1% (IC95% 5,0-53,8) naqueles com idade gestacional entre 31-36 semanas, consolidando a eficácia da resposta imunológica e sua administração a crianças prematuras .

Análises secundárias recentes na América Latina e Europa reúnem evidências de que um esquema vacinal incompleto (1 dose apenas) confere proteção, 89,8% (IC95% 8,9-99,8) e 62,5% (IC95% 16,0-83,8), respectivamente, apesar de ocorrer em níveis inferiores ao observado nas crianças que receberam o esquema vacinal completo (López et al., 2006, Vesikari et al., 2006).

Ainda na Europa, estudos envolvendo o acompanhamento de gêmeos na mesma família detectaram amostra viral da vacina em pelo menos um espécime fecal entre 18,8% de gêmeos que receberam placebo, sugerindo transmissão horizontal decorrente da imunização em larga escala com a Rotarix™ (Rivera L, 2009).

Estudos conduzidos na Austrália para avaliação do impacto após o uso em larga escala de ambas as vacinas, Rotarix™ e Rotateq™, demonstraram declínio na notificação de GE por rotavírus em crianças abaixo de 2 anos de 53% no ano de 2007 e 65% em 2008, redução também observada entre crianças com mais de 2 anos de idade, em comparação aos dados coletados antes da introdução dessas vacinas no programa de imunizações denotando efeito benéfico direto e indireto da vacinação (Lambert et al., 2009).

Até o momento, a Rotarix™ está licenciada para uso em 2 doses, por volta do segundo e quarto meses de vida, em cerca de 100 países distribuídos na América Latina, Ásia, África, União Européia, além do Canadá e Estados Unidos (Cheuvar et al., 2009). A faixa etária preconizada para administração da primeira dose é entre 6-14 semanas de idade, com intervalo mínimo de quatro semanas até a segunda dose, que deve ser administrada até 24 semanas e 6 dias de idade.

4.10.1.4 Vacina de origem animal, cepa G10P[12] oriunda de ovinos

Vacina oral de rotavírus ovino atenuado, amostra Lanzhou, de uso restrito na China, onde foi licenciada em 2000. Estima-se que já tenha sido administrada a aproximadamente 5 milhões de crianças com idades entre 2 meses e 5 anos, a despeito da ausência de estudos de eficácia, controlados por placebo, de fase III (Fu et al., 2007; Kang G, 2008).

Quadro 2 – Composição das vacinas licenciadas

Vacina	Fabricante	Amostra viral
Rotarix™	GlaxoSmithKline	G1P[8], humana
Rotateq™	Merck	G1, G2, G3, G4, P[8], bovino humana
LLR	Lanzou Institute	G10P[12], Ovina

4.10.2 Outras candidatas a vacina em processo de desenvolvimento

Apesar de já disponíveis duas vacinas contra rotavírus, licenciadas para uso nos programas de imunização de vários países, outras candidatas têm sido investigadas. Destas, três merecem destaque, quais sejam: cepa UK, obtida a partir de reestruturação genética bovino-humana, RV3 (G3P[6]), origem humana neonatal, e bovino-humana neonatal 116E (G9P[11]) (Ward et al., 2008).

A cepa UK ensejou a preparação de rearranjo genético envolvendo rotavírus de origens bovina e humana, com especificidades antigênicas para os tipos G1, G2, G3 e G4. No momento, essa formulação tem sido utilizada em estudos de fase II na Finlândia, onde se denotou eficácia e segurança satisfatórias. Brasil (Instituto Butantã, São Paulo), Índia e China ora se empenham na produção dessa vacina, a partir da transferência de tecnologia do *National Institutes of Health*, Estados Unidos (Kang G, 2008).

A cepa humana neonatal RV3 (G3P[6]), desenvolvida por Ruth Bishop na Austrália, mostrou-se segura e bem tolerada quando administrada via oral em lactentes de 3 meses de idade. Em estudo de fase II no qual se administrou um esquema com 3 doses da vacina na concentração de 10^5 *ffu/dose*, a despeito de imunogenicidade reduzida demonstrada pela IgA, os sujeitos que a receberam se mantiveram moderadamente protegidos (46%) contra a doença no período de acompanhamento (Barnes et al., 2002; Dennehy, 2007).

Também obtida de neonatos que foram infectados e se mantiveram assintomáticos na Índia, na década de 1980, a cepa 116E (G9P[11]) é fruto de rearranjo genético, atenuada naturalmente, envolvendo rotavírus humano e bovino. A sua estrutura genômica contempla gene VP4, oriundo de amostra bovina, e os outros 10 genes de origem humana. Em estudos de fase I, controlados por placebo, denotou-se significativo potencial imunogênico inerente a essa amostra (Ward et al., 2008).

Estudos em animais envolvendo candidatas a vacina isentas de partículas virais infecciosas, a partir dos procedimentos envolvendo biologia molecular, têm merecido destaque como prováveis imunizantes do futuro. Administradas via parenteral, podem pertencer às seguintes categorias: (a) partículas virais sem ácido nucleico; (b) proteínas “recombinantes” obtidas por expressão gênica em um “vetor”; (c) peptídeos sintéticos; e, (d) DNA integrado a um plasmídeo (Dennehy, 2007).

4.10.3 Desafios para o futuro

Estudos de vigilância pós-“marketing” são absolutamente necessários para: (a) monitorar o impacto da vacina na circulação das cepas de rotavírus; (b) avaliar a possibilidade da pressão de seleção causada pela vacina; (c) mensurar a extensão da proteção cruzada entre os diferentes sorotipos, incluindo os tipos considerados não usuais e emergentes G9 e G8; (d) determinação das taxas relativas à ocorrência de intussuscepção (WHO, 2007; Grimwood K e Bines JE, 2007; Parashar and Glass, 2008; CDC/ACIP, 2009). Estudos caso-controle visando à análise da efetividade das vacinas em condições reais são fortemente recomendados para avaliação desses desafios.

Atendendo às recomendações da OMS, ora se desenvolve um estudo caso-controle, de base hospitalar, multicêntrico, no Brasil (Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará) e no Panamá, com vistas à avaliação da efetividade da RotarixTM em uma população de crianças nascidas após a data de sua liberação, nestes países, e hospitalizadas devido à GE; paralelamente a esse cenário ocorre a vigilância da circulação de cepas de rotavírus nessa população.

Considerando que o impacto da doença causada por rotavírus é maior nos países em desenvolvimento, os custos inerentes à implementação de uma vacina no programa de imunizações representa outro desafio a ser vencido (WHO, 2007; Ward et al, 2008) . A par disso, a *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) recentemente proporcionou suporte a países menos desenvolvidos para promoverem a compra de vacinas contra rotavírus, baseada em recomendações da OMS (Grimwood K e Bines JE, 2007; Ward et al., 2008)

As variações nas taxas de “cobertura” vacinal representam outro desafio após a introdução das vacinas contra rotavírus no calendário de imunizações, com

índices que variam entre <50% e 90%, provavelmente devido ao estrito limite de idade para administração da primeira e segunda doses da vacina (tanto RotarixTM quanto RotateqTM), requerendo pessoal técnico muito bem treinado para observar o limite etário máximo para receber o esquema vacinal (Grimwood K e Bines JE, 2007; WHO, 2007; Ward et al ., 2008).

Em abril de 2009 a OMS, através do grupo “Strategic Advisory Group of Experts” (*SAGE*), revisou dados recentes de efetividade e segurança das duas vacinas contra rotavírus (RotarixTM e RotateqTM) e recomendou que a vacinação contra rotavírus fosse incluída em todos os programas nacionais de imunização, especialmente naqueles países onde o número de óbitos por doenças diarreica seja maior ou igual à 10% de mortalidade entre crianças com idade abaixo de 5 anos.

O grupo *SAGE* recomendou ainda que ambas as vacinas harmonizassem a faixa etária preconizada para sua administração, sendo agora entre 6-15 semanas de idade para a primeira dose, com a última dose sendo administrada no máximo até 32 semanas. A expansão da faixa etária para o uso dessas vacinas pode potencialmente elevar a taxa de cobertura vacinal da primeira dose de 57% para 70% e de 36% para 54% para o esquema vacinal completo em países em desenvolvimento (WHO, 2009).

Para ultrapassar os obstáculos que podem impactar a performance da vacina contra rotavírus, faz-se necessário que haja união entre agências governamentais, indústria farmacêutica, autoridades e agentes de saúde locais, além da conscientização dos profissionais de saúde e da comunidade quanto à importância da manutenção dessa vacina nos programas de imunização, especialmente em países mais pobres (Dennehy, 2007; WHO, 2007; Ward et al., 2008).

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1. ÁREA DE ESTUDO

Um amplo estudo de fase III, foi realizado em 11 países (abrangendo América Latina e Finlândia), com recrutamento de 63.225 crianças que foram avaliadas quanto à eficácia e segurança. O Brasil, Belém, Pará, concorreu com um total de 3.218 crianças recrutadas em toda a sua região metropolitana e o estudo se desenvolveu no Instituto Evandro Chagas (IEC), órgão da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS).

5.2. DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado (1:1), controlado por placebo, prospectivo, no qual se administraram duas doses de vacina ou placebo, com seguimento assim distribuído: seis meses para um grupo de 2.565 crianças, para análise de segurança somente; um ano para um grupo de 653 crianças, para análise de segurança e eficácia, sendo que desse grupo, um subgrupo específico de 630 crianças teve sua análise de segurança e eficácia estendida até os dois anos de idade.

5.3. TAMANHO ESTIMADO DA AMOSTRA

Para a análise da eficácia, com base em dados epidemiológicos e experiência preliminar adquirida durante estudo de fase II, o tamanho da amostra na

investigação multicêntrica envolveu 20.000 crianças, sendo calculado a partir da incidência de gastroenterite por rotavírus, estimada em 1,5 % para os indivíduos que receberam placebo, admitindo-se uma eficácia de 70% da vacina, com poder de 80% e 95% quanto ao intervalo de confiança. Em Belém, com base em estudos anteriores (Linhares et al., 2000), foi estimada uma taxa de incidência de gastroenterite grave por rotavírus de 30% (0,09 episódio por criança, por ano), sendo utilizada a seguinte fórmula para cálculo do tamanho da amostra:

$$N = (Z_1 + Z_2)^2 \times \frac{p_1 \cdot q_1 + p_2 \cdot q_2}{(p_2 - p_1)^2}$$

N= Número de sujeitos necessários para cada grupo

$(Z_1 + Z_2)^2 = 10,5$ para α de 0,05 e poder de 0,9 (bi-caudal)

p_1 = incidência esperada de rotavírus no grupo vacinado, baseado no menor índice de proteção induzida por vacina.

$q_1 = 1 - p_1$

p_2 = Incidência esperada de rotavírus (episódios por criança, por ano) no grupo placebo, baseado em estudo prévio de vigilância ativa ou passiva.

$q_2 = 1 - p_2$

Os métodos estatísticos utilizados para análise também envolveram o teste do qui-quadrado (χ^2), com a correção de Mantel-Haenszel, e o de Fisher quando aplicável sendo utilizado o *software* Bio Estat 5.0. Os resultados estatisticamente significativos foram considerados se o valor de p foi $\leq 0,05$ (grau de confiança de 95%).

Para análise de segurança, a diferença de risco entre os grupos do estudo (vacina x placebo) foi estabelecido como inferior a 6 por 10.000 com intervalo de confiança de 95%, parâmetros particularmente voltados ao evento intussuscepção.

5.4. SELEÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A seleção dos sujeitos a serem recrutados foi efetuada a partir de censo de gestantes realizado através de visitas a casas e serviços públicos de atendimento ambulatorial a gestantes e recém-nascidos, nos diversos bairros da região metropolitana de Belém. Por ocasião desses contatos, os técnicos de enfermagem pertencentes ao IEC informavam às gestantes/mães sobre os aspectos gerais do estudo a ser realizado, enfocando a idade máxima que a criança deveria ter no momento de sua primeira visita, que o estudo envolvia vacina contra rotavírus e, principalmente, que sua participação era voluntária.

Às proximidades do início efetivo das visitas do estudo, as mães/gestantes eram localizadas por contato telefônico ou domiciliar para agendamento de consultas do lactente com o pediatra da equipe, que fornecia todas as informações sobre o estudo aos pais/responsáveis legais das crianças, esclarecia suas dúvidas e, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido [(TCLE), Apêndice A e B)] realizava a anamnese e o exame físico na criança para avaliar sua condição, em participar do estudo para recebimento da vacina/placebo.

5.4.1 Critérios de inclusão

a) Crianças do sexo masculino ou feminino, com idades entre 6 e 12 semanas (42-90 dias) por ocasião da primeira vacinação.

b) Obtenção dos pais ou responsáveis do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), devidamente lido, explicado e assinado, antes de qualquer procedimento do estudo.

c) Criança sem qualquer problema de saúde detectado ao exame clínico (anamnese e exame físico) antes de ser incluída no estudo.

d) Criança cujos pais ou responsáveis se comprometeram a seguir os procedimentos estabelecidos pelo protocolo do estudo, a saber: manter-se morando na área do estudo, retornos para as visitas de seguimento, preenchimento dos diários de medicamento e de detalhamento de qualquer episódio de GE, caso ocorresse, além de manter a equipe informada sobre atendimento médico de urgência de qualquer natureza ou hospitalização.

5.4.2 Critérios de exclusão

a) Uso de qualquer produto sob investigação ou não registrado (medicamento ou vacina), que não seja a vacina sob estudo, dentro de 30 dias antes da primeira dose da vacina ou placebo, ou uso planejado durante o período do estudo.

b) Administração prolongada (superior a 14 dias) de imunossupressores ou corticóides desde o nascimento (corticóides tópicos eram permitidos).

c) Criança que não permaneceria na área de estudo durante o período de seguimento.

d) Qualquer condição imunossupressora suspeita, incluindo-se infecção pelo HIV.

e) História de doença alérgica ou reação que pudesse ser exacerbada por qualquer componente da vacina.

f) Administração de imunoglobulinas e/ou hemoderivados ao nascimento, ou planejada durante o estudo.

g) Qualquer história clínica significativa de doença crônica gastrointestinal, incluindo qualquer malformação congênita não corrigida ou outra condição médica grave julgada pelo investigador.

5.4.3 Contra-indicações à vacinação subsequente

A contra-indicação à vacinação posterior era avaliada pelo médico pediatra pertencente ao estudo e incluía reação alérgica a qualquer componente da vacina/placebo ou evento adverso (EA) ou evento adverso grave (EAG), incluindo intussuscepção, seguindo-se à administração prévia do produto investigacional ou do placebo

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E REGULADORAS

Esta investigação foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa do IEC/SVS/MS (Apêndice D), pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Brasília, Distrito Federal [(Registro nº 7301, Apêndice F)] e pela ANVISA (Apêndice E). O estudo foi conduzido de acordo com as Normas de Boas Práticas Clínicas, e conforme a versão de outubro de 1996 da Declaração de Helsinki.

5.6 INSTRUMENTOS DE COLETA E BUSCA DE DADOS CLÍNICOS

As crianças participantes eram acompanhadas por uma equipe médica composta por oito pediatras, dentre eles a pesquisadora, através de visitas/consultas agendadas para o IEC, SVS, MS, em intervalos pré-determinados de acordo com o grupo ao qual pertencia conforme descrito no Quadro 3

Quadro 3: Intervalos entre as visitas/contatos do estudo

Intervalo	Duração do intervalo
Visita 1 → Visita 2	30-90 dias
Visita 2 → Visita 3	30-90 dias
Visita 3 → Visita 4	168-268 dias
Visita 4 → Contato 1	3 meses ± 14 dias
Contato 1 → Visita 5	3 meses ± 14 dias
Visita 5 → Contato 2	3 meses ± 14 dias
Contato 2 → Visita 6	3 meses ± 14 dias

Fonte: Pesquisa da autora

*Data da visita/contato anterior é a data de referência.

Para os participantes do grupo em que se avaliava a segurança e eficácia da vacina, o estudo era composto por quatro visitas ao IEC no primeiro ano de acompanhamento sendo denominadas sequencialmente de: Visita 1, 2, 3 e 4. O grupo que era acompanhado para avaliação somente de segurança realizava no total três visitas ao centro (Visita 1, 2 e 3).

Na primeira visita da criança ao IEC, o TCLE contendo as informações sobre o estudo e os procedimentos do protocolo era apresentado pelo pediatra aos pais ou responsáveis legais pelo sujeito e, somente após a sua leitura e concordância em participação, o mesmo era assinado por ambas as partes

oficializando sua inclusão no estudo. A partir daí era realizada a anamnese e o exame físico completo da criança a fim de assegurar sua boa condição de saúde e verificado os critérios de inclusão e exclusão preconizados pelo protocolo. A seguir, era feita a randomização eletrônica para alocação do sujeito no grupo vacina ou placebo. Ao receber a primeira dose da vacina ou placebo, a criança permanecia sob observação médica durante 30 minutos a fim de proporcionar pronta intervenção em caso de ocorrência de qualquer evento adverso grave que pudesse surgir nesse período; procedimento adotado também durante a administração da segunda dose.

Em todas as demais visitas agendadas para o participante, o pediatra, além de realizar a anamnese e o exame físico da criança, inquiria a mãe da criança sobre a ocorrência de eventos adversos graves (EAGs) como: atendimento médico de urgência ou hospitalização e sobre possíveis episódios graves de GE no intervalo entre as visitas. Também por ocasião das visitas eram administradas as vacinas do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A partir do primeiro ano de acompanhamento (visita 4), os pais/responsáveis legais eram convidados a estender a participação de seu filho(a)/tutelado(a) até o seu segundo ano de vida mediante a assinatura de novo TCLE, sendo esse período composto por mais duas visitas ao centro, denominadas visitas 5 e 6, ocorridas conforme intervalo apontado no Quadro 3. No intervalo entre tais visitas era realizado um contato telefônico pelo pediatra com os pais/responsáveis legais pela criança, a fim de certificar-se sobre seu estado de saúde e da ocorrência de qualquer EAG ou GE grave que pudesse ter acontecido. Tais contatos eram denominados de Contato 1 e Contato 2.

O descritivo de todos os procedimentos adotados por ocasião das visitas e contatos com os sujeitos participantes estão descritos na Figura 3.

Figura 3: Fluxograma das visitas de seguimento durante o estudo

Idade	6-12 semanas		Fim do seguimento segurança somente		Fim do 1º período de eficácia	15 meses	18 meses	21 meses	Fim do 2º período de eficácia
Visita Ocasião	Visita 1 Dia 0	Visita2 Mês 1-2	Visita 3 Mês 2-4	Visita 4 Mês 9-10	Contato1 Mês 12-13	Visita 5 Mês 15-16	Contato2 Mês 18-19	Visita 6 Mês 21-22	
Consentimento informado	●			●					
Histórico clínico e exame físico		●	●	●		●		●	
Verificação critérios de inclusão	●								
Verificação critérios de exclusão	●								
Verificação contra-indicações	●	●							
Randomização	●								
Vacinação do estudo	●	●							
Vacinação VPO e PNI	●	●	●	●					
Vacinação com Havrix™							●		●
Registro de EAG, incluindo IS		●	●	●	●	●	●	●	●
Registro de GE grave + cartão diário de GE		●	●	●	●	●	●	●	●
Registro de medicação concomitante	●	●	●						
Conclusão do estudo			●						●

A obtenção de dados concernentes a episódios de GE grave e a ocorrência de EAGs, inclusive intussuscepção, era realizada através de busca ativa diária nos hospitais, pronto-socorros e unidades de saúde com atendimento de urgência e emergência, inclusive nas pertencentes ao “Programa Saúde da Família”, Secretaria Municipal de Saúde, na região metropolitana de Belém. Nesses pontos de vigilância eram revisados os atendimentos ocorridos nas últimas 24 horas nos livros de registro local e verificado se algum sujeito participante do estudo figurava entre os atendidos. Devido à possibilidade de ocorrência de casos de intussuscepção, também eram verificados os livros de registro das salas de cirurgia dos hospitais que o possuíam. Ressalte-se que tal busca ativa era realizada por “visitadores hospitalares”, técnicos devidamente treinados nos procedimentos do estudo.

Todos os cirurgiões infantis de Belém foram contatados previamente pela equipe do estudo e informados sobre a vigilância de casos de intussuscepção. Na hipótese de algum caso ser detectado em criança participante do estudo, um protocolo deveria ser seguido para obtenção de diversas amostras biológicas (fezes, “swab” faríngeo e uma amostra da peça cirúrgica, quando aplicável), para realização de análises complementares. Um caso de intussuscepção era definido de acordo com o critério universal de *“Brighton Collaboration Intussusception Working Group”* (Anexo A).

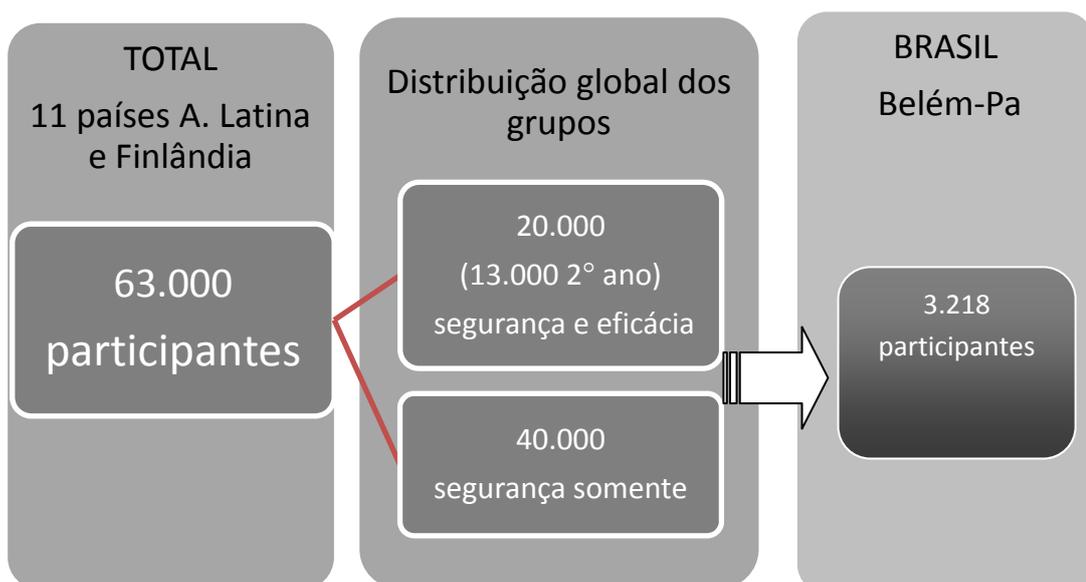
Para os casos de hospitalização de qualquer natureza, era realizado o registro de todas as informações concernentes a internação. Além disso, diante de uma hospitalização devido a GE, um diário de sintomas (Apêndice C) era entregue à mãe/responsável pelo participante para que a mesma efetuasse o registro do número de episódios diarreicos, vômitos e temperatura axilar até dois dias após o

desaparecimento dos sintomas, sendo o mesmo devolvido à médica do estudo no momento de sua visita ao IEC.

Todas as informações obtidas durante as visitas médicas eram registradas na ficha clínica dos sujeitos (Apêndice D) e posteriormente inseridas no sistema eletrônico RDE (*remote data entering*), através da Internet, no qual eram registradas as informações dos sujeitos de todos os centros/países participantes do estudo, disponibilizando-as para consulta e análise dos dados de forma “on line”.

Globalmente, um total de 63.225 crianças foi recrutado em 11 países envolvendo América Latina e Finlândia, para avaliação de segurança em termos da ocorrência de eventos adversos graves (EAG), incluindo intussuscepção. Desse total, um grupo de 20.169 crianças também foi avaliado quanto à eficácia, sendo acompanhado até as mesmas completarem 1 ano de idade. O acompanhamento foi estendido até o segundo ano de vida num subgrupo de 15.183 crianças (Figura 4).

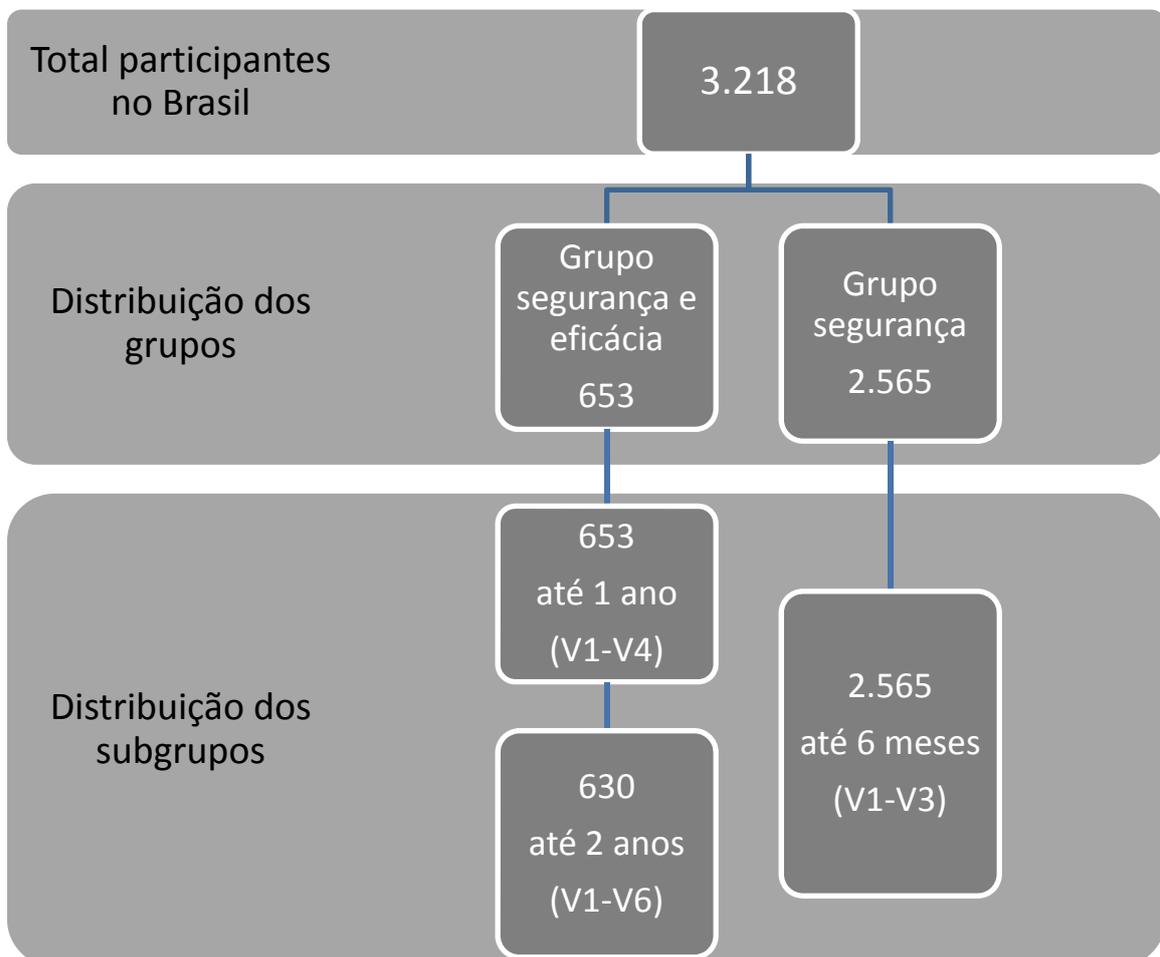
Figura 4 – Recrutamento e distribuição global dos grupos (11 países América Latina e Finlândia)



No Brasil, 3.218 crianças foram incluídas, tendo participado 653 sujeitos para análise de segurança e eficácia e 2565 restantes visando-se somente à avaliação da segurança. O grupo que foi acompanhado para análise de eficácia e segurança permaneceu no estudo até o sujeito completar aproximadamente um ano de vida (n=653); a par disso sendo um subgrupo (n=630) acompanhado até o segundo ano de vida, mediante autorização dos pais através de TCLE adicional. O grupo de segurança somente (n=2565) foi acompanhado aproximadamente até os 6 meses de idade (Figura 5).

A primeira visita do estudo ocorreu em 03 de outubro de 2003 e a última em 23 de dezembro de 2005.

Figura 5 - Distribuição dos grupos no Brasil, Belém, Pará.



5.7 IMUNIZANTE

O ingrediente ativo da vacina em estudo contra rotavírus humano da *GSK Biologicals* (Rixensart, Bélgica), a RIX 4414, é baseado na amostra original de rotavírus atenuado de origem humana, tipo G1P[8] (amostra 89-12), isolada das fezes de uma criança com diarreia em *Cincinnati, Ohio*, EUA (Angel J et al., 2007, Cheuvart et al, 2009), e submetida a passagens sucessivas em linhagens celulares. A vacina é monovalente, composta de uma preparação liofilizada na concentração de $10^{6,5}$ CCID50 (*cell culture infective dose*) e reconstituída com 1,3 mililitro (mL) de diluente contendo carbonato de cálcio como tampão. O placebo, a exemplo da vacina, também se apresentava sob a forma liofilizada e era reconstituído com o mesmo tipo e volume de solução tampão. A reconstituição era feita imediatamente antes da administração. Ambas as formulações (vacina e placebo) externamente eram idênticas e apresentavam a mesma composição, diferindo apenas quanto à presença do rotavírus humano atenuado (Quadro 4); até o momento do uso eram mantidas a temperatura de 2-8°C.

Desde 2007 houve reformulação da preparação da vacina, sendo agora líquida, não necessitando mais portanto de reconstituição (Nakagomi & Nakagomi, 2009).

Quadro 4: Composição da vacina RIX4414 e placebo

Vacina	Formulação	Apresentação
Vacina HRV	HRV RIX4414 10 ^{6,5} CCID50 DMEM* 3,7 mg Sucrose 9 mg Dextran 18 mg Sorbitol 13,5 mg Aminoácidos 9 mg	Vacina liofilizada em monodose. Diluente (carbonato de cálcio) reconstituído separadamente
Placebo	DMEM* 3,7 mg Sucrose 9 mg Dextran 18 mg Sorbitol 13,5 mg Aminoácidos 9 mg	Vacina liofilizada em monodose. Diluente (carbonato de cálcio) reconstituído separadamente
Carbonato de cálcio	Carbonato de cálcio 80 mg Xantana 0,25% em 1,3 ml de água para injeção	Líquido acondicionado em seringa

DMEM: (Dulbecco's modified eagle médium)

5.9 IMUNIZAÇÃO

Cada criança recebeu, via oral, 1,3 mL da reconstituição da vacina/placebo, cuja primeira dose era administrada entre 6-12 semanas de idade; a segunda 1-2 meses após. A randomização era feita através de uma central de randomização eletrônica denominada SBIR (*Simply the Best Internet Randomization on GSK Internet Randomization tool*).

Além disso, as vacinas preconizadas pelo PNI: poliovírus oral (VPO), toxóides diftérico e tetânico, contra coqueluche celular, *Haemophilus influenzae* tipo b e vacina contra hepatite B sob a forma pentavalente (DTPw-Hib-VHB), também foram administradas no centro de investigação, com a aquiescência das autoridades de saúde locais, a fim de fortalecer a necessidade do retorno dos sujeitos ao IEC para realização de seu seguimento. Para os participantes acompanhados durante o segundo ano, administrava-se ainda a vacina contra hepatite A.

Não se recomendou restrição alimentar às crianças, antes nem após a administração da vacina/placebo, mesmo em relação ao leite materno.

De acordo com o protocolo, a vacina VPO, particularmente, era administrada com intervalo mínimo de 2 semanas em relação à vacina ou placebo, a fim de se evitar uma possível interferência na replicação viral.

5.10 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA

Um caso grave de GE era definido como um episódio diarreico (passagem de três ou mais evacuações mais amolecidas que o normal em 24 horas) acompanhado ou não de vômitos, que requeresse hospitalização (por pelo menos uma noite) para administração dos planos de reidratação B (oral) ou C (intravenoso) da OMS (WHO,2005). Ao detectar-se um episódio de GE que atendesse a esse critério, um cartão diário era entregue aos pais/responsáveis legais do sujeito incluído no estudo a fim de que registrassem os sintomas apresentados. As informações obtidas através do cartão diário de GE eram transcritas para a ficha clínica dos respectivos sujeitos por ocasião da visita médica ao IEC.

A avaliação da intensidade do episódio de GE grave descrito era baseada na escala de Ruuska & Vesikari (1990), sendo considerado grave aquele episódio com pontuação maior ou igual a 11 na escala de 20 pontos (Quadro 5).

A coleta de fezes era realizada até 7 dias após a admissão no hospital, sendo a amostra enviada ao laboratório do IEC, em Ananindeua, para a realização do teste ELISA e, se positiva para rotavírus, submetida ao exame de reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR) no laboratório *Delft*

Diagnostic Laboratory (Delft, Suíça), para identificação do tipo G e P (Pang et al., 1999).

A análise da eficácia vacinal foi realizada em três períodos. O primeiro período compreendeu a avaliação da ocorrência dos episódios de gastroenterite grave de qualquer etiologia, desde 2 semanas após a 2^o dose até a visita 4 (criança com aproximadamente um ano de idade). O segundo período de avaliação da eficácia foi feito a partir da visita 4 até a 6 (criança com aproximadamente dois anos de idade). O terceiro período compreendeu a avaliação combinada dos dois períodos acima.

O percentual de eficácia da vacina contra episódios de GE grave por rotavírus foi calculado baseado na seguinte fórmula:

$$\text{Eficácia da vacina (VE)} = (1 - \text{RR}) \times 100$$

Quadro 5 - Sistema de avaliação clínica da intensidade das gastroenterites (Ruuska & Vesikari, 1990)

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

Escore de gravidade: Leve < 7

Moderado 7-10

Grave ≥ 11

Crianças apenas com febre ou vômitos não receberam pontuação.

*Foram atribuídos pontos à maior temperatura registrada durante o episódio.

**Um participante com episódio de gastroenterite foi considerado desidratado entre 1 e 5% se recebeu reidratação oral; um participante foi considerado com desidratação ≥6% se recebeu reidratação EV e/ou foi hospitalizado.

5.11 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA

Um EAG era definido como qualquer ocorrência médica que resultasse em: óbito, risco de morte, requeresse hospitalização ou prolongamento da mesma, levasse a incapacidade, defeito congênito. Além disso, qualquer evento que apesar de não resultar nas situações descritas anteriormente fosse julgado como grave pelo médico do estudo. A par de definir um evento adverso como grave, o médico deveria ainda estabelecer a causalidade do evento com o produto sob investigação (vacina RIX4414), considerando relação temporal e plausibilidade biológica entre outros fatores.

Os EAGs, incluindo intussuscepção, foram monitorados e mantidos sob registro durante todo o período do estudo, sendo classificados de acordo com o sistema universal MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) ou termo preferido correspondente. Todos os eventos adversos graves se constituíam em objeto de exame periódico por um comitê externo independente internacional.

A análise de segurança foi realizada quando todos os sujeitos completaram a visita 3 (V3), no grupo de segurança somente, possibilitando a avaliação do objetivo primário referente à percentagem de casos de intussuscepção dentro de 31 dias após a administração de vacina/placebo. Para avaliação dos objetivos secundários referentes á intussuscepção foram incluídos os sujeitos até completarem 1 ou 2 anos de acompanhamento por ocasião da visita 4 (V4) ou visita 6 (V6), respectivamente.

6 – RESULTADOS

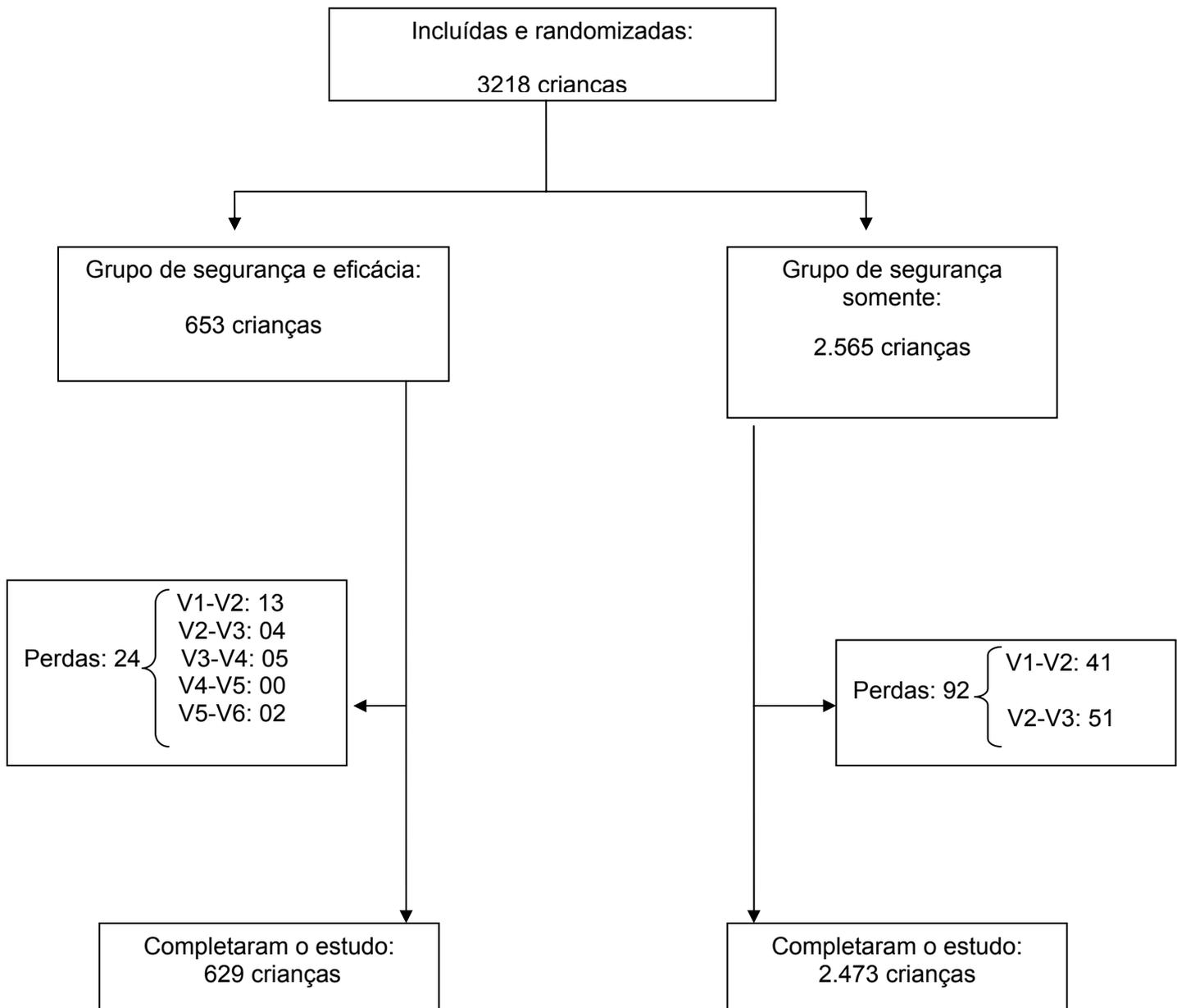
Incluiu-se no estudo um total de 3.218 crianças. Destas, 653 foram designadas para o grupo que avaliou a segurança e a eficácia da vacina RIX 4414 durante o primeiro e o segundo anos de vida e 2.565 crianças integraram o contingente no qual se avaliou apenas a segurança durante aproximadamente seis meses após a primeira dose.

No grupo de segurança e eficácia houve 24 perdas ao longo dos dois anos de acompanhamento devidas a: mudança de endereço (n=12), recusa em manter a participação (n=7) e óbitos (n=5) tendo concluído o acompanhamento 629 crianças.

No grupo acompanhado somente para avaliação de segurança houve 92 perdas devidas a: mudança de endereço (n=66), recusa em manter participação no estudo (n=18) e óbitos (n=8), tendo concluído o acompanhamento 2.473 crianças.

A distribuição das perdas ao longo do seguimento dos sujeitos no estudo encontra-se representada na Figura 6.

Figura.6 - Distribuição dos sujeitos entre os grupos e as perdas ao longo do seguimento



Em relação às características demográficas (Tabela 1) não se observaram diferenças entre os grupos de crianças estudadas, particularmente se cotejadas as coortes que receberam RIX4414 e placebo. A média das idades observada por ocasião da administração da primeira dose da vacina foi de 7,9 semanas, enquanto que na segunda dose, de 18,5.

Tabela 1 – Características demográficas dos sujeitos incluídos no estudo

Características	Categorias	RIX4414 N = 1609		PLACEBO N = 1609	
		Valor ou n	%	Valor ou n	%
Sexo	Feminino	805	50	767	47,7
	Masculino	804	50	842	52,3
Raça	Negro	39	2,4	31	2,9
	Branco	84	5,2	77	4,8
	Pardo	1486	92,4	1501	93,3
Idade na dose 1 (semanas)	Mínima	6	-	6	-
	Média	7,9	-	7,9	-
	Máxima	16	-	15	-
Idade na dose 2 (semanas)	Mínima	12	-	12	-
	Média	18,5	-	18,6	-
	Máxima	36	-	29	-
Idade na visita 4 (meses)	Mínima	12	-	12	-
	Média	12	-	12	-
	Máxima	13	-	12	-
Idade na visita 6 (meses)	Mínima	18	-	18	-
	Média	23,4	-	23,4	-
	Máxima	24	-	24	-

Fonte: Pesquisa da autora

N = número de sujeitos considerados na coorte considerada

n/% = número ou percentagem de sujeitos em cada categoria

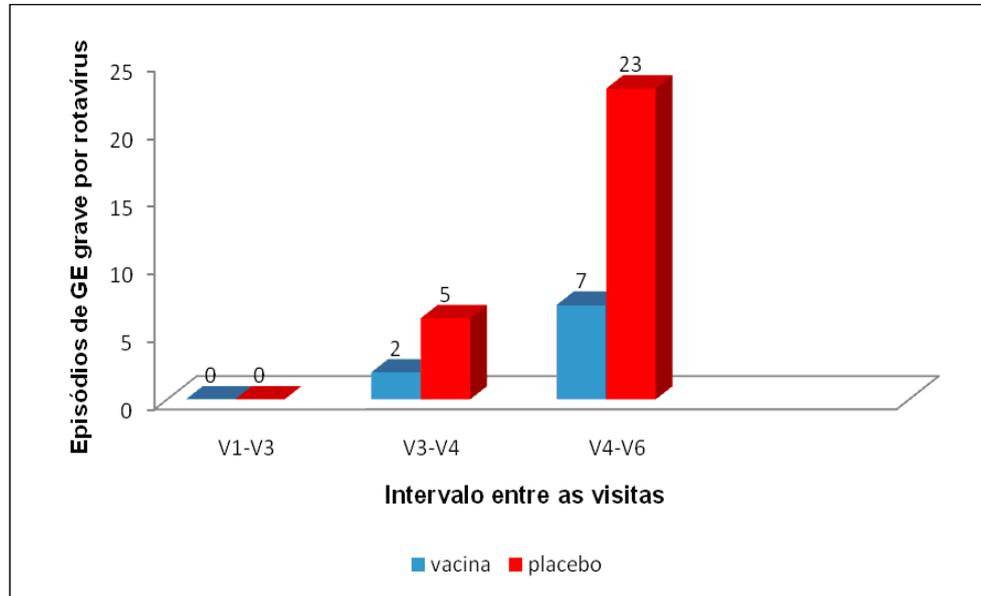
6.1 – RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da vacina RIX4414 foi avaliada a partir de acompanhamento do número de episódios de GE grave por rotavírus, desde 2 semanas após a administração da segunda dose da vacina/placebo até o primeiro e segundo anos de vida, de forma independente, sendo denominados primeiro e segundo períodos de acompanhamento, respectivamente. Também foi avaliada a eficácia nos primeiros dois anos de vida, de forma conjunta, sendo referido como período combinado de acompanhamento.

Entre os 653 participantes foram registrados, no total, 37 casos de GE grave causadas por rotavírus e 175 associados a outras etiologias. No grupo vacinado detectou-se 24,3% (9/37) de casos de GE grave por rotavírus, enquanto naquele que recebeu placebo se registrou 75,6% (28/37) durante todo o período de acompanhamento. Isso denotou a frequência de diarreias graves por rotavírus quatro vezes mais elevada no grupo que recebeu placebo configurando-se diferença estatisticamente muito significativa ($p < 0,01$).

A distribuição dos episódios de GE grave por rotavírus em relação ao intervalo das visitas preconizadas pelo protocolo do estudo está demonstrada no Gráfico 1, observando-se, tanto no grupo vacinado quanto naquele designado placebo, maior ocorrência desses episódios no intervalo entre as visitas 4 e 6, abrangendo crianças com idade superior a 1 ano, quais sejam, 77,7% (7/9) e 82,1% (23/28), respectivamente.

Gráfico 1 - Distribuição dos episódios de GE grave por rotavírus de acordo com o intervalo entre as visitas



V1 – Visita 1: 6 semanas à 3 meses de idade

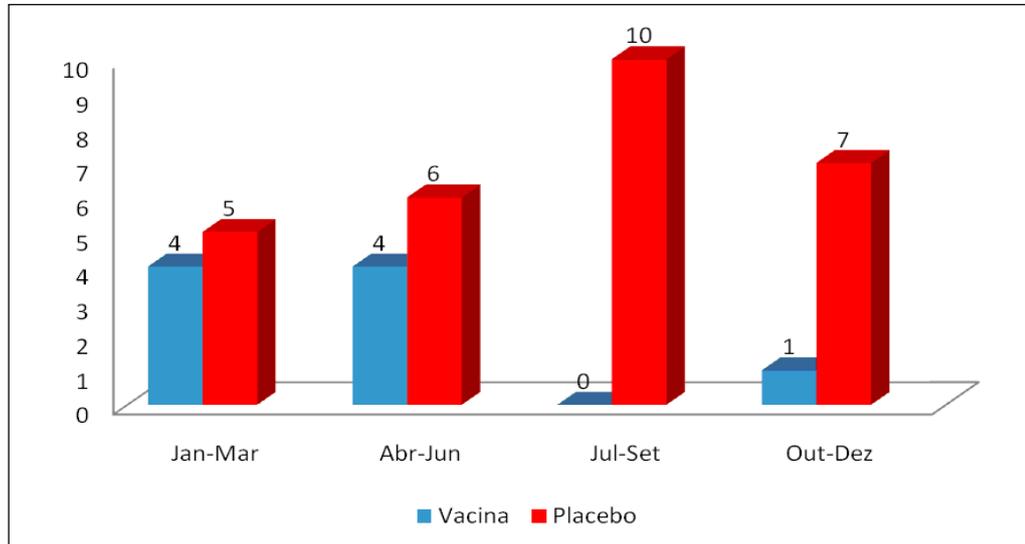
V3 – Visita 3: ~ 6 meses de idade

V4 – Visita 4: ~ 12 meses de idade

V6 – Visita 6 : ~ 24 meses de idade

No que concerne à distribuição temporal das infecções por rotavírus durante todo o período de seguimento, notou-se tendência a maior número (10/28) dos casos graves de GE nos meses de julho a setembro, consideradas particularmente as crianças que receberam placebo, conforme exibido no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição temporal dos episódios de GE grave por rotavírus nos grupos vacina e placebo



Quanto aos sorotipos circulantes de rotavírus durante os períodos de acompanhamento dos episódios de GE grave, de acordo com a Tabela 2 registrou-se predomínio do tipo G9P[8] (6/7) no primeiro período de seguimento, inclusive sob forma de infecção mista, ou seja, associado a outro tipo. No segundo período detectou-se maior frequência do tipo G1P[8] (17/30). Ao tomar-se por base o período combinado de acompanhamento registraram-se frequências similares envolvendo os tipos G1P[8] e G9P[8].

Tabela 2 – Distribuição dos sorotipos circulantes de rotavírus entre os sujeitos com GE grave nos grupos vacina e placebo

Período de acompanhamento	Sorotipo	RIX4414 N = 9		Placebo N = 28	
		n	%	n	%
Primeiro período*	G1P[8]	0	-	1	20
	G9P[8]	1	50	3	60
	G1+G9P[8]	1	50	1	20
Segundo período**	G1P[8]	6	86	11	48
	G9P[8]	0	-	11	48
	G1+G9P[8]	1	14	1	4
Período combinado***	G1P[8]	6	67	12	43
	G9P[8]	1	11	14	50
	G1+G9P[8]	2	22	2	7

Fonte: Pesquisa da autora

N, número de sujeitos incluídos em cada grupo

n/%, número/percentagem de sujeitos com pelo menos um episódio de GE grave por rotavírus

* Primeiro período: de 2 semanas pós-dose 2 até a visita 4

** Segundo período: após visita 4 até visita 6

*** Período combinado: de 2 semanas pós-dose 2 até visita 6

Ao avaliar-se a eficácia da vacina em prevenir quadros graves de GE por rotavírus, observou-se proteção de 68,8% (IC95% 32,0 - 87,0) durante os primeiros dois anos de vida, representando o período combinado ($p=0,001$). No primeiro período de acompanhamento, configurou-se tendência a proteção expressa em 61,2% (IC95% -137,2 - 96,3), enquanto que no segundo a eficácia alcançou 70,5% (IC95% 28,9 - 89,3), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Eficácia da vacina RIX4414 contra GE grave por rotavírus de acordo com o período de seguimento

Períodos de eficácia	N	n	% GE grave por rotavírus (IC 95%)	% Eficácia da vacina (IC95%)	valor de p
Primeiro período*					
RIX4414	309	2	0,6 (0,1-2,3)	61,2 (-137,2-96,3)	0,280
Placebo	300	5	1,7 (0,5-3,8)	-	-
Segundo período**					
RIX4414	309	7	2,3 (0,9-4,6)	70,5 (28,9-89,3)	0,002
Placebo	300	23	7,7 (4,9-11,3)	-	-
Período combinado***					
RIX4414	309	9	2,9 (1,3-5,5)	68,8 (32,0-87,0)	<0,001
Placebo	300	28	9,3 (6,3-13,2)	-	-

Fonte: Pesquisa da autora

N, número de sujeitos incluídos em cada grupo

n/%, número/percentagem de sujeitos com pelo menos um episódio de GE grave por rotavírus

* Primeiro período: de 2 semanas pós-dose 2 até a visita 4

** Segundo período: após visita 4 até visita 6

*** Período combinado: de 2 semanas pós-dose 2 até visita 6

Ao avaliar-se a eficácia da vacina diante dos quadros diarreicos graves de qualquer etiologia, verificou-se que a mesma foi capaz de conferir proteção de 35,3% (IC95% 11,6 - 52,9) nos primeiros dois anos de vida, conforme exibido na Tabela 4.

Tabela 4 – Eficácia da vacina RIX4414 contra GE grave de qualquer etiologia de acordo com o período de seguimento

Períodos de eficácia	N	n	% GE grave (IC 95%)	% Eficácia da vacina (IC95%)	Valor de p
Primeiro período*					
RIX4414	309	32	10,4 (7,2-14,3)	27,7 (-16,9-55,8)	0,141
Placebo	300	43	14,3 (10,6-18,8)	-	-
Segundo período**					
RIX4414	309	47	15,2 (11,4-19,7)	35,7 (5,8-56,5)	0,010
Placebo	300	23	23,7 (19,0-28,9)	-	-
Período combinado***					
RIX4414	309	70	22,7 (18,1-27,7)	35,3 (11,6-52,9)	<0,001
Placebo	300	105	35 (29,6-40,7)	-	-

Fonte: Pesquisa da autora

N, número de sujeitos incluídos em cada grupo

n/%, número/percentagem de sujeitos com pelo menos um episódio de GE grave por rotavírus

* Primeiro período: de 2 semanas pós-dose 2 até a visita 4

** Segundo período: após visita 4 até visita 6

*** Período combinado: de 2 semanas pós-dose 2 até visita 6

As características dos episódios de GE grave por rotavírus registrados durante todo o período do estudo estão descritas na Tabela 5, para ambos os grupos (vacina e placebo). Quanto à gravidade dos episódios de GE por rotavírus, assinalou-se escore mínimo, na escala de 20 pontos de Ruuska & Vesikari, de 11 em ambos os grupos, caracterizando todos esses episódios como graves conforme quantifica tal sistema de escores. No grupo placebo se registrou escore máximo de 19 pontos, enquanto naquele que recebeu a vacina RIX4414 tal indicador de gravidade alcançou 16. Em relação ao número de evacuações mais amolecidas da que o normal, observaram-se 6 ou mais episódios por dia em 71,4% dos casos ocorridos no grupo placebo (20/28) e 55,5% (5/9) naquele vacinado. Com relação ao número máximo de vômitos durante os episódios de GE grave por rotavírus, registrou-se mais de 5 episódios por dia em 53,5% (15/28) dos casos ocorridos no

grupo placebo e em 33,3% (3/9) daqueles integrantes do vacinado. No que se refere à febre, 46,4% (13/28) dos casos no grupo placebo registraram temperatura axilar \geq 38,5°C, sendo o mesmo observado somente em 11,1% (1/9) dos casos no grupo que recebeu a vacina RIX4414.

Tabela 5 – Características de gravidade dos episódios de GE grave por rotavírus durante o período combinado de eficácia.

Características	Parâmetros ou categorias	RIX4414		Placebo	
		N=9 Valor ou n	%	N=28 Valor ou n	%
Escore de gravidade	Média	13,0	-	14,3	-
	Desvio padrão	1,9	-	2,4	-
	Mediana	12	-	14	-
	Mínimo	11	-	11	-
	Máximo	16	-	19	-
Duração das fezes mais amolecidas que o normal (dias)	0 dias	0	-	0	-
	1-4 dia(s)	7	77,7	20	71,4
	5 dias	0	0,0	2	7,1
	\geq 6 dias	2	22,2	6	21,4
Número máximo de fezes mais amolecidas que o normal/24h	0	0	-	0	-
	1-3	1	11,1	1	3,5
	4-5	3	33,3	7	25,0
	\geq 6	5	55,5	20	71,4
Duração dos vômitos (dias)	0 dias	0	0,0	1	3,5
	1 dia	3	33,3	4	14,3
	2-4 dias	4	44,4	7	25,0
	\geq 3 dias	2	22,2	16	57,1
Número máximo de episódios de vômitos/24h	0	0	0,0	1	3,5
	1	0	0,0	1	3,5
	2-4	6	66,6	12	42,8
	\geq 5	3	33,3	15	53,5
Temperatura axilar máxima registrada/24h	<36.6°C	1	11,1	5	17,8
	36.6-37.9°C	4	44,4	4	14,3
	38.0-38.4°C	3	33,3	6	21,4
	\geq 38.5°C	1	11,1	13	46,4
Tratamento	Reidratação	0	-	0	-
	Hospitalização	9	100,0	28	100,0
Desidratação	1-5%	0	-	0	-
	\geq 6%	9	100,0	28	100,0

Fonte: Pesquisa da autora

N = Número de GE grave por rotavírus registrado em cada grupo

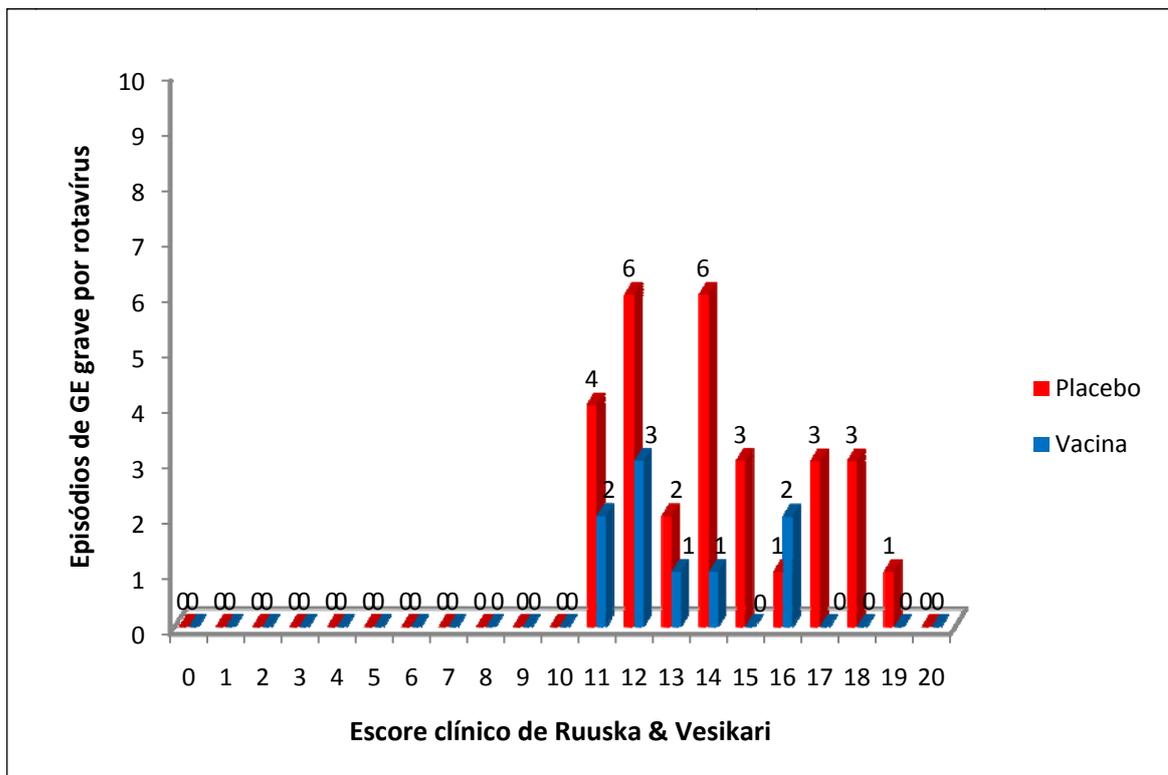
n/% = número/percentagem de sintomas específico relatados em cada grupo

Valor = Valor do parâmetro considerado

Em relação aos escores que caracterizavam quadros de intensidade muito grave de GE por rotavírus (≥ 15 na escala de 20 pontos), houve predomínio no grupo placebo, com 39,2% (11/28) dos casos, sendo de 22,2% (2/9) entre os indivíduos vacinados, conforme se demonstra no Gráfico 3.

A eficácia da vacina contra episódios de GE por rotavírus de intensidade muito grave (escore ≥ 15 na escala de Ruuska & Vesikari) alcançou nível da ordem de 83% (IC95% 22-96), superior à proteção conferida frente àqueles com intensidade grave (escore ≥ 15 na escala de Ruuska & Vesikari), qual seja, 63% (IC95% 13-84).

Gráfico 3 – Intensidade da GE grave por rotavírus de acordo com escores de Ruuska & Vesikari nos grupos vacina e placebo.



Ao analisar-se a eficácia da vacina quanto aos sorotipos circulantes, registram-se índices de 51% (IC95% -30 – 81) e 82% (IC95% 37 – 95) para os tipos G1 e não G1, respectivamente. Quanto ao tipo G9, predominante nos primeiros dois anos de idade no grupo placebo, registrou-se eficácia de 93% (IC95% 47-99), conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6 – Eficácia da vacina em relação aos sorotipos de rotavírus nos grupos vacina e placebo

Grupos	N	n	%Eficácia da vacina (IC95%)	valor de p
G1				
RIX4414	320	6	51(-30 – 81)	0,14
Placebo	315	12	-	-
Não G1				
RIX4414	320	3	82 (37-95)	0,002
Placebo	315	16	-	-
G9				
RIX4414	320	1	93 (47-99)	<0,001
Placebo	315	14	-	-

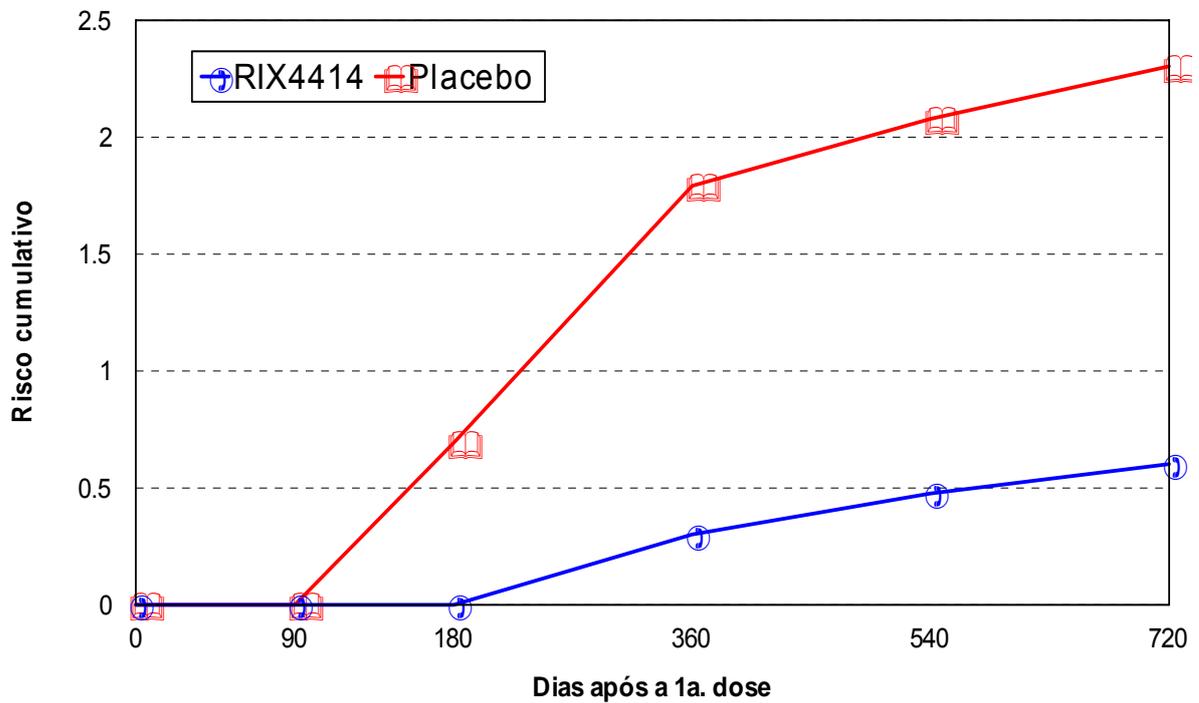
Fonte: Pesquisa da autora

N = número de sujeitos em cada grupo

n = número de sujeitos reportando pelo menos um episódio de GE por rotavírus em cada grupo

O risco cumulativo quanto ao desenvolvimento de GE grave por rotavírus mostrou-se mais acentuado a partir de 6 meses após a administração da dose 1 da vacina, sendo aproximadamente 4 vezes superior no grupo placebo, conforme exibido no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Risco cumulativo quanto à ocorrência de GE grave por rotavírus em relação ao número de dias após a dose 1, nos grupos vacina e placebo



*Logaritmo (bases decimais) cumulativo das percentagens do risco

6.2. RESULTADOS DE SEGURANÇA

A análise de segurança da vacina RIX4414 foi baseada no acompanhamento dos eventos adversos graves, com ênfase à intussuscepção, apresentados pelos participantes acompanhados ao longo do estudo, em três períodos distintos. O primeiro, desde a administração da primeira dose da vacina ou placebo (visita 1) até a visita 3, envolvendo 2.565 crianças avaliadas somente quanto à segurança. Um segundo, da visita 3 até o primeiro ano de vida, por ocasião da visita 4, compreendendo sujeitos avaliados no tocante à segurança e eficácia

(653 crianças). Um terceiro, da visita 4 ao segundo ano de vida, por ocasião da visita 6, naqueles acompanhados ao longo de dois anos (630 crianças).

Nenhum caso de intussuscepção ocorreu durante todo o seguimento do estudo em ambos os grupos (vacina e placebo) mercê de vigilância ativa nos hospitais pediátricos da cidade.

No que se refere à presença de outros eventos adversos graves no grupo acompanhado somente quanto à avaliação da segurança, até a visita 3, pelo menos um evento foi registrado em 106 participantes do grupo placebo e 129 entre os que receberam a vacina RIX4414, havendo tendência a diferença estatisticamente significativa entre esses grupos, conforme expresso por IC95% (0,95 – 1,56) e valor de $p = 0,07$ (Tabela 7).

Tabela 7 - Número de EAG classificado pelo MedDRA* ou termos preferidos entre as visitas 1 e 3

MedDRA ou termo preferido**	RIX4414 N=1609	Placebo N=1609	Risco Relativo (RIX4414 x Placebo)		
	n	n	RR	IC95%	valor de p
Pelo menos um evento	129	106	1,22	0,95-1,56	0,068
Anemia	1	2	0,50	-	0,500
Bronquiolite	24	16	1,5	0,80-2,81	0,132
Bronquite	4	3	1,33	0,30-5,95	0,500
Broncopneumonia	1	2	0,50	-	0,500
Pneumonia	49	33	1,48	0,96-2,30	0,046
Outras alterações respiratórias, torácicas e mediastinais	6	2	3,00	0,61-14,84	0,144
Laringotraqueobronquite	3	2	1,5	0,25-8,97	0,500

Tabela 7 - Número de EAG classificado pelo MedDRA* ou termos preferidos entre as visitas 1 e 3 (continuação).

	RIX4414 N=1609	Placebo N=1609	Risco Relativo (RIX4414 x Placebo)		
MedDRA ou termo preferido**	n	n	RR	IC95%	valor de p
Outras infecções/infestações	12	8	1,50	0,61-3,66	0,250
Alterações cardíacas	0	1	-	-	-
Alterações oculares	0	1	-	-	-
Gastroenterites	41	51	0,80	0,54-1,21	0,170
Outras alterações gastrointestinais	3	0	-	-	-
Trauma, envenenamento e suas complicações	3	0	-	-	-
Alterações do metabolismo e nutrição	6	2	3,00	0,61-14,84	0,144
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo pólipo, cisto)	0	1	-	-	-
Alterações da pele e tecido subcutâneo	1	0	-	-	-
Outras condições mórbidas	0	2	-	-	-

Fonte: Pesquisa da autora

N = número de sujeitos na coorte considerada

n = número de sujeitos com pelo menos um EAG relatado

*MedDRA: Sistema universal de classificação de EAGs

No grupo de segurança e eficácia, cujo acompanhamento se deu desde a visita 3 até o primeiro no ano de vida, visita 4, pelo menos um evento foi identificado em 48 sujeitos vacinados e 68 nos pertencentes ao grupo placebo, (IC95% de 0,50 – 0,97) e valor de p=0,02, conforme se demonstra na Tabela 8.

Tabela 8 - Número de sujeitos com EAG classificado pelo MedDRA* ou termo preferido entre as visitas 3 e 4

MedDRA ou termo preferido**	RIX4414	Placebo	Risco Relativo (RIX4414 x Placebo)		
	N=320	N=315	RR	IC95%	valor de p
Pelo menos um sintoma	48	68	0,69	0,50-0,97	0,020
Gastroenterites	28	37	0,74	0,47-1,19	0,132
Outras alterações gastrintestinais	1	1	0,98	-	0,242
Bronquite	2	1	1,97	-	0,494
Bronquiolite	7	2	3,45	0,72-16,46	0,093
Broncopneumonia	1	0	-	-	-
Laringotraqueobronquite	1	5	0,20	0,02-1,68	0,105
Pneumonia	14	32	0,43	0,23-0,79	0,003
Outras infecções e infestações	4	4	0,98	0,25-3,90	0,369
Outras alterações respiratórias, torácicas e	2	6	0,33	0,07-1,61	0,137
Alterações de pele e tecido subcutâneo	2	1	1,97	-	0,494
Infecção do trato urinário	0	2			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo citose pólipos)	0	1	-	-	-
Trauma, envenenamento e suas complicações	0	2	-	-	-
Alterações do metabolismo e nutrição	5	2	2,46	0,48-12,59	0,229

Fonte: Pesquisa da autora

N = Número de sujeitos na coorte considerada

n = número de sujeitos com pelo menos um EAG

*MedDRA: Sistema universal de classificação de EAGs

Entre aqueles sujeitos acompanhados até o segundo ano de vida observou-se, entre as visitas 4 e 6, pelo menos um evento entre 75 sujeitos no grupo vacinado e em 91 no placebo (IC95% 0,62–1,06, $p=0,07$), conforme a Tabela 9.

Tabela 9 - Número de sujeitos com EAG classificado pelo MedDRA* ou termo preferido entre as visitas 4 e 6

	RIX4414 N=320	Placebo N=315	Risco Relativo (RIX4414 x Placebo)		
MedDRA ou termo preferido	n	n	RR	IC95%	valor de p
Pelo menos um sintoma	75	91	0,81	0,62-1,06	0,070
Gastroenterites	39	60	0,64	0,44-0,93	0,011
Outras alterações gastrintestinais	2	7	0,28	0,06-1,34	0,085
Bronquite	4	1	3,94	0,44-35,04	0,189
Bronquiolite	1	4	0,25	0,03-2,19	0,179
Laringotraqueobronquite	1	2	0,49	-	0,494
Pneumonia	22	23	0,94	0,54-1,65	0,478
Outras infecções e infestações	3	10	0,30	0,08-1,06	0,043
Outras alterações respiratórias, torácicas e mediastinais	8	6	1,31	0,46-3,74	0,405
Alterações musculoesqueléticas	0	1	-	-	-
Alterações do sistema nervoso	4	1	3,94	0,44-35,04	0,189
Alterações do sistema reprodutivo e mamas	0	2	-	-	-
Trauma, envenenamento e suas complicações	1	2	0,49	-	0,494
Alterações do metabolismo e nutrição	7	3	2,30	0,60-8,80	0,175
Outras condições mórbidas	1	1	0,98	-	0,242
Alterações hepatobiliares	0	1	-	-	-

Fonte: Pesquisa da autora

N = Número de sujeitos na coorte considerada

n = número de sujeitos com pelo menos um EAG

*MedDRA: Sistema universal de classificação de EAGs

Em todos os grupos sob acompanhamento denotou-se aparente predomínio de eventos graves envolvendo o sistema respiratório, principalmente quadros de pneumonia, com diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre o grupo que recebeu a vacina e aquele ao qual se administrou o placebo.

Nenhuma relação de causalidade definitiva se estabeleceu entre os EAGs e a vacina sob estudo.

Ocorreram 13 óbitos em ambos os grupos durante todo o período do estudo, sendo 7 (53,8%) no grupo que recebeu a vacina e 6 (46,1%) no placebo, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,99$) conforme descrito na Tabela 9. No grupo que recebeu a vacina, 57,1% (4/7) dos óbitos ocorreram no período que se seguiu após a administração da primeira dose, enquanto que no grupo placebo esse achado correspondeu a 83,3% (5/6).

Dentre os óbitos registrados em ambos os grupos (vacina ou placebo), somente 2 ocorreram em menos de 42 dias após o início do estudo, sendo um deles devido a morte súbita do lactente numa criança que pertencia ao grupo placebo. Houve outro devido a gastroenterite de etiologia desconhecida (amostra de fezes não coletada para análise) entre os vacinados com a RIX4414, com início dos sintomas aos 17 dias após a administração da dose 1.

Em relação ao início dos sintomas da doença que levou ao óbito no grupo vacinado, registrou-se um caso de pneumonia com manifestações clínicas iniciadas aos 9 dias após a primeira dose da vacina, sobrevivendo o óbito 54 dias após. Entretanto, ressaltou-se que no dia da sua inclusão no estudo (visita 1) a criança já apresentava sinais de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) avaliada pelo

pediatra do estudo, naquela ocasião, como episódio sem sinais de complicação e que não impedia a administração de vacina ou placebo.

Em nenhum dos óbitos registrados durante o estudo se estabeleceu qualquer relação causal com a administração da vacina sob análise.

Tabela 10 – Óbitos registrados durante todo o seguimento do estudo de acordo com a classificação MedDRA* e número de dias após dose 1 da vacina ou placebo

Grupo RIX4414 (N = 1609)			Grupo Placebo (N = 1609)		
Óbitos (n = 7)			Óbitos (n = 6)		
MedDRA	Início sintomas (dias)	Óbito (dias)	MedDRA	Início sintomas (dias)	Óbito (dias)
Ocorrência do EAG após dose 1					
Pneumonia (IVAS no dia dose 1)	9	54	Síndrome da morte súbita do lactente	10	10
Gastroenterite	17	19	Coqueluche	23	43
Traumatismo	43	43	Broncoaspiração	34	34
Distúrbio hidroeletrólítico	86	90	Cardiomiopatia congestiva	49	78
			Leucemia	54	65
Ocorrência do EAG após dose 2					
Sepses (Meningite)	12	129	Leucemia linfocítica	118	146
Pneumonia	126	146			
Outras condições mórbidas	469	469			

Fonte: Pesquisa da autora

N = Número de sujeitos na coorte considerada

n = número de sujeitos com pelo menos um EAG

*MedDRA: Sistema universal de classificação de EAGs

p = 0,99 (Teste Qui-quadrado)

O índice de mortalidade entre os participantes do estudo foi inferior em relação à taxa esperada entre crianças menores de 1 ano na população geral em 2001, sendo de 3,7% e 27,4%, respectivamente, conforme apresentado no Quadro 9

Quadro 9 – Índice de mortalidade infantil no Brasil no ano de 2001 e nos participantes do estudo Rota-023

Indicadores	Brasil
*Índice mortalidade infantil (menores de 1 ano) por 1000 nascidos vivos	27,43
Óbitos por 1000 nos sujeitos incluídos no estudo	3,7
Óbitos durante o estudo	13
Coorte total recrutada e vacinada	3218

Fonte: Pesquisa da autora

*IBGE: Estatística demográfica

7 Discussão

O presente estudo originou-se de um amplo ensaio clínico realizado em 11 países da América Latina e Finlândia, onde aproximadamente 63.000 crianças foram avaliadas quanto à segurança e eficácia da vacina RIX4414, evidenciando-se elevada proteção contra GE grave por rotavírus e segurança quanto aos EAGs, inclusive intussuscepção (Ruiz-Palacios et al., 2006; Linhares et al., 2008). A par dos resultados altamente satisfatórios obtidos no ensaio como um todo, é de suma importância que cada país analise seus próprios dados identificando a consolidação da eficácia e segurança diante de fatores regionais diversos abrangidos originalmente nos estudos multicêntricos.

Ao analisar-se os dados demográficos obtidos em Belém, envolvendo cerca de 3.000 crianças, observaram-se características nitidamente comparáveis entre os grupos que receberam vacina e placebo, o que configura a necessária similaridade das amostras sob análise.

Durante todo o período de seguimento do estudo foi registrada maior ocorrência de casos de GE grave por rotavírus no grupo placebo em relação ao que recebeu vacina, com diferença estatisticamente significativa, daí já se denotando a eficácia do imunizante.

Os episódios graves de GE por rotavírus ocorreram com maior frequência entre crianças ao redor do primeiro ano de vida tanto no grupo vacinado quanto no que recebeu placebo, evidenciando maior número de hospitalizações e o impacto dessa doença diarreica nos primeiros dois anos de idade (Linhares et al. 1989, 2000;

Kane et al., 2004; Sartori et al. 2008; Constenla et al., 2008). Tal achado mostra-se compatível aos dos estudos longitudinais que evidenciaram pico de infecção por rotavírus a partir dos 6 meses de idade, com risco cumulativo de ocorrência situado em 2,6 episódios por criança/ano (Linhares et al., 1999), no primeiro ano de vida. A propósito, o presente estudo revelou que tal risco cumulativo se apresentou quatro vezes superior no grupo placebo em relação ao da vacina efetuado o cálculo aos 360 dias após a dose 1. Os achados locais consubstanciaram o maior risco cumulativo tomando-se por base o observado na América Latina nos primeiros dois anos de vida (Linhares et al., 2008).

Sabe-se que a ocorrência natural de reinfecções por rotavírus confere proteção contra infecções subsequentes reduzindo progressivamente a gravidade dos episódios diarreicos (Velázquez et al., 1996), demonstrando de forma clara a necessidade em prevenir as infecções precocemente. O advento da vacina RIX4414 a rigor simula esse processo natural de reinfecção por rotavírus por meio da administração precoce de duas doses desse imunizante ao segundo e quarto meses de vida.

No tocante à distribuição temporal dos episódios graves de GE por rotavírus, notou-se maior frequência entre os meses de julho e setembro no grupo placebo, coorte que melhor retrata o perfil epidemiológico em um cenário sem a intervenção vacinal. Naqueles que receberam a vacina se observou maior número de casos nos meses de janeiro a junho, provavelmente devido ao fato de que nesta ocasião a maior parte das crianças ainda não havia recebido o esquema completo de vacinação, uma vez que o estudo iniciou em outubro de 2003 e somente em maio de 2004 é que todas as crianças haviam recebido a segunda dose da vacina. A

considerar-se a coorte que integrou o grupo placebo, os meses de julho a setembro refletiram incidência mais pronunciada que no período remanescente do ano, como se registrou em avaliações locais prévias (Linhares et al., 1989).

No que concerne aos sorotipos circulantes de rotavírus em ambos os grupos (vacina e placebo), observou-se sensível predominância do tipo G9P[8] no primeiro ano de acompanhamento, inclusive sob forma de infecção mista, enquanto no segundo se registrou maior ocorrência do G1P[8]. Historicamente, o tipo G1P[8] revela-se o mais prevalente nas infecções por rotavírus em âmbito global, seguido pelos sorotipos G2, G3 e G4 (Vesikari et al., 2004a, De Vos et al., 2004, Vesikari et al., 2004b, Salinas et al., 2005). O tipo G9, considerado emergente em escala global (Santos & Hoshino 2005, Glass et al., 2005), foi detectado pela primeira vez no Brasil, em Belém (Linhares et al., 1996), nos anos de 1990-1992, sobrevivendo outros estudos que consolidaram a sua emergência ampla em território nacional (Leite et al., 2008). Recentes achados denotam a associação do G9 a episódios diarréicos de maior gravidade na América Latina (Linhares et al., 1996a, 2006b) representando notório desafio frente às vacinas contra rotavírus ora licenciadas, cuja composição não contempla o tipo G9. Além do caráter heterólogo em termos da proteína VP7, se comparado à vacinas licenciadas, o G9 parece comportar virulência mais expressiva, conforme observou Salinas et al (2007).

Registre-se que não se observou, nesta investigação a ocorrência de outros sorotipos de rotavírus como G3, G4 ou G2; no entanto, nos estudos de fase II ocorridos em Belém, além dos tipos G1 e G9 se detectaram amostras identificadas com especificidade G3 e G4 (Araújo et al., 2007) Cabe assinalar, entretanto, que o ensaio de fase III em sua abrangência original comportava a circulação de sorotipos

não registrados em Belém como G2, G3 e G4 (Ruiz-Palacios et al., 2006). Na década de 1990, estudos de vigilância das diarreias agudas nosocomiais entre neonatos e pacientes pediátricos em Belém, demonstraram 80% de tipos G2P[4], estas menos virulentas diferentes das circulantes nos ensaios clínicos com a RIX4414, de especificidade P[8] (Gusmão et al., 1999).

Recentes estudos denotam expressivo aumento da circulação do tipo G2 no Brasil, particularmente após a introdução da vacina monovalente contra rotavírus RotarixTM (amostra RIX4414) no Programa Nacional de Imunizações (Gurgel et al., 2007; Nakagomi et al., 2008; Gouvea et al., 2009). Esses achados suscitaram duas hipóteses ainda passíveis de comprovação. Uma primeira sugerindo que tal incidência inusitadamente elevada do G2 reflete pressão seletiva exercida pela vacina. Em contrapartida, também se postula que tal ampla predominância do G2 apenas reflete o comportamento cíclico característico deste sorotipo, aliás observado em vários estudos (Linhares & Velázquez., 2008; Patel et al., 2008).

No contexto dos sorotipos circulantes, convém registrar um estudo caso-controle de base hospitalar na Nicarágua, onde o esquema vacinal preconizado para uso em larga escala utiliza a vacina pentavalente RotateqTM (cuja composição inclui o tipo G2). Tal estudo detectou 88% das infecções graves por rotavírus como sendo do tipo G2P[4], fato possivelmente também devido à flutuação natural desse sorotipo. A variabilidade na circulação dos diversos tipos de rotavírus globalmente, ano após ano, reflete a heterogeneidade das infecções e constantes mudanças no que se refere a sua epidemiologia molecular (Cunliffe et al., 1998; Linhares, 2000; WHO, 2002; Breese et al.; 2004; Kane et al., 2004; Santos & Hoshino 2005; Van

Damme et al., 2007; De Oliveira et al., 2008; Leite et al., 2008; O’Ryan & Linhares, 2009).

O critério adotado nesse estudo para classificação de um episódio grave de GE se baseou no atendimento médico de emergência ou hospitalização para tratamento com reidratação oral ou venosa (plano B ou C da OMS, respectivamente). Esse procedimento se revelou plenamente compatível com avaliação clínica de Ruuska & Vesikari (1990), utilizada universalmente na avaliação da intensidade dos episódios de GE por rotavírus, a qual considera como graves aqueles episódios com pontuação maior ou igual a 11 na escala de 20 pontos. Isso sustenta a ampla comparabilidade de ambos os critérios, em uso na presente análise.

O presente estudo demonstrou que duas doses da vacina contra rotavírus RIX4414, administradas por volta de segundo e quarto meses de vida, mostraram-se eficazes prevenindo 68,8% dos episódios de doença diarreica grave por esse agente viral nos dois primeiros anos de vida. Ao comparar-se este resultado com os demonstrados em estudos com a RIX4414 na América Latina, Ásia e Europa (Linhares et al. 2008; Vesikari et al. 2007; Phua et al., 2009) nos quais a proteção alcançou níveis de 80,5% (IC95% 71,3- 87,1), 96,1% (IC95% 85-99,5) e 90,4% (IC95% 85,1- 94,1), respectivamente nota-se aparente menor nível de proteção local. Não obstante, tais resultados revelaram-se similares àqueles obtidos em crianças africanas, onde se evidenciou proteção de 61,2% (IC95% 44,0-73,2) (Cunliffe et al., 2009). A OMS admite que diferenças regionais consideráveis possam existir entre os diversos estudos, tomando-se por base a interferência representada por determinantes sócio-econômicos inerentes a cada país (WHO, 2007).

Acredita-se que, historicamente, a menor eficácia das vacinas de uso oral contra rotavírus observada nos países em desenvolvimento se deve à interferência de fatores como: presença de anticorpos maternos em elevados níveis, administração concomitante da vacina oral contra poliomielite, aleitamento materno, concomitância com outras infecções entéricas e desnutrição. Todo esse contexto de fatores potencialmente reduziria a capacidade das vacinas quanto a gerar resposta imune efetiva, fato já demonstrado em estudos de imunogenicidade envolvendo outros imunizantes de uso oral (pólio, cólera, febre tifóide) (Bresee et al., 2005; Hallander et al., 2002; Patriarca et al., 1991; Linhares & Bresee, 2000). Recente estudo de efetividade na Nicarágua corrobora tal evidência ao tornar-se o primeiro país em desenvolvimento a utilizar a vacina pentavalente RotateqTM em larga escala, cujos estudos iniciais foram conduzidos nos EUA e Europa, alcançando eficácia de 98,3% (IC95% 90,2-100) (Vesikari et al., 2006) contra GE grave por rotavírus. Naquele país, entretanto registrou-se eficácia de 58% (IC95% 30-74) contra episódios graves (escore de Vesikari \geq 11) de GE por rotavírus e 77% (IC 95% 39-92) frente aos considerados muito graves (escore de Vesikari \geq 15) (Patel et al., 2009). Fato semelhante recentemente se deu em El Salvador onde as análises de efetividade da RIX4414 evidenciaram proteção de 74% contra episódios graves (escore de Vesikari \geq 11) de GE por rotavírus e 88% contra os muito graves (escore de Vesikari \geq 15) (WHO, 2009).

Tomando-se por base a avaliação da eficácia no segundo período de acompanhamento, registraram-se elevados níveis de proteção em Belém, da ordem de 70% (IC95% 28,9-89,3), comparáveis aos observados na Europa e América

Latina como um todo onde a eficácia alcançou 85,6% (IC95% 75,8-91,9) e 79% (IC95% 66,4-87,4), respectivamente (Vesikari et al., 2007; Linhares et al., 2008).

Não foi possível estabelecer de forma definitiva a eficácia da vacina no primeiro ano de acompanhamento, devido à ocorrência de apenas dois casos de GE grave por rotavírus nesse período do estudo. Entretanto, investigações de Fase III conduzidos na Europa e América Latina demonstraram nítida eficácia da vacina no primeiro ano: 95,8% (89,6-98,7) e 83,1% (66,6-92,3), respectivamente (Linhares et al. 2008; Vesikari et al. 2007). Por outro lado, recentes investigações conduzidas na África do Sul com a Rotarix™, consubstanciaram a proteção no primeiro ano de vida indicando eficácia da ordem de 76,9% (IC95% 56,9-88,4) (Cunliffe et al., 2009).

Ao tomar-se por base os episódios de GE grave de qualquer etiologia (rotavírus e outros patógenos), notou-se que a vacina foi eficaz prevenindo 35% desses casos, o que representa achado de real magnitude quanto ao impacto da vacina em termos de saúde pública. Tal achado também se registrou – de forma mais expressiva - nos estudos de fase III ocorridos na América Latina [39% (30,1-46,90] e Europa [(49,6% (39,8-57,8)]. Esse fato, de certo intrigante, pode ser atribuído à não detecção de algumas cepas de rotavírus nas amostras analisadas face à sensibilidade dos procedimentos imunoenzimáticos aplicados ao processo de triagem (Ruiz-Palacios et al., 2006; Vesikari et al., 2007; Linhares et al., 2008).

A intensidade dos episódios de GE por rotavírus foi mais acentuada no grupo placebo, o qual registrou maior número de evacuações diarreicas e vômitos por dia, além de febre mais elevada ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), observando-se nesse grupo maior ocorrência dos episódios classificados como muito graves (score de Ruuska & Vesikari ≥ 15). A proteção conferida pela vacina foi mais elevada contra os

episódios de intensidade muito grave por rotavírus do que naqueles classificados como de intensidade grave, sendo compatível com os achados oriundos dos estudos de Fase III na América Latina os quais evidenciaram proteção acima de 90% contra episódios muito graves (Linhares et al., 2008). Essa particularidade vem se observando desde os primeiros estudos com candidatas a imunizante contra esse vírus que não a RIX4414 (Linhares et al., 1996; Linhares & Bresee, 2000).

Por ocasião desse estudo não se avaliou qualquer associação entre a gravidade dos episódios de GE ocorridos durante todo o seguimento e a prevalência de aleitamento materno entre os sujeitos participantes; não sendo possível, portanto, estimar se houve proteção contra GE grave por rotavírus naquelas crianças que eram amamentadas.

No que se refere à avaliação de segurança da vacina - um dos objetivos precípuos desse estudo-, não foi possível estabelecer qualquer tipo de relação causa efeito entre a vacina e casos de intussuscepção, uma vez que não se registrou tal processo obstrutivo intestinal durante todo o período de seguimento. Provavelmente, devido ao número de sujeitos envolvidos no estudo não propiciar representatividade diante de um evento tão raro no Brasil, da ordem de 3-5 /100.000 crianças no seu primeiro ano de vida (WHO, 2000). No entanto, a análise dos dados obtidos nos estudos de fase III ocorrido na América Latina e Finlândia, envolvendo aproximadamente 63.000 crianças mostrou não haver associação entre a vacina RIX4414 e risco aumentado de intussuscepção. Isso, principalmente nos 31 dias subsequentes a qualquer dose da vacina quando se detectaram 13 casos, sendo 6 deles no grupo vacinado e 7 no placebo, risco relativo (RR): 0,85 (0,30-2,42) e incidência estimada de 1,89/100.000 sujeitos vacinados (Ruiz-Palacios et al., 2006).

Resultados similares foram registrados nos estudos com a vacina pentavalente Rotateq™ envolvendo cerca de 68.000 crianças na Europa, [RR: 1,6 (IC95% 0,4-6,4)] ao longo dos 42 dias subseqüentes à administração de quaisquer das três doses da vacina (Vesikari et al., 2006) diferente do observado com a RotaShield™ (vacina de origem símio-humana), que foi retirada do mercado norte-americano devido à sua associação com o risco aumentado de intussuscepção (CDC, 1999). Em 2001, um *workshop* realizado pelo *National Vaccine Advisory Committee* (NVAC) objetivando revisar a relação entre a Rotashield™ e intussuscepção, admitiu que embora a patogênese dessa associação permaneça desconhecida, evidências epidemiológicas sustentam relação causal da ordem de 1:10.000 crianças vacinadas (Peter & Meyers, 2002).

Em relação à ocorrência de outros EAGs, nenhum dos casos registrados ensejou qualquer associação de causalidade com a vacina. De um modo geral não se observou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de eventos entre o grupo placebo e o vacinado. Entretanto, por ocasião do primeiro ano de vida, no grupo que recebeu a vacina, evidenciou-se tendência a maior número de eventos envolvendo infecções no sistema respiratório, como pneumonia, fato não observado ao tomar-se por base o acompanhamento no segundo ano de vida. Nesse particular cabe ressaltar que 80% das pneumonias registradas ocorreram mais de 31 dias após a vacinação, não havendo portanto qualquer indicador de associação temporal entre a vacina e este evento, fato também demonstrado em outros estudos (Vesikari et al., 2007; Linhares et al., 2008;). No grupo placebo denotou-se maior ocorrência de gastroenterites durante todo o período de acompanhamento fato notoriamente associado à redução das GE por rotavírus promovida pela administração da vacina.

Nenhuma doença gastrointestinal (incluindo enterorragia e/ou hematoquezia) foi relatada por ocasião desse estudo, estando em conformidade com dados publicados em extensa revisão contemplando análise de segurança e reatogenicidade da vacina RIX4414 em 8 ensaios randomizados, controlados por placebo, de fases II e III e realizados nos EUA, Canadá, Europa, Ásia e América Latina (Cheuvar et al., 2009). Aliás fato que se contrapõe ao descritos nos ensaios clínicos com a Rotashield™ (Haber et al. 2004). Quanto à RotaTeq™, (Vesikari et al., 2006) a presença de sangue nas fezes foi relatada, embora que em pequena quantidade, prevalecendo o conceito de que tal achado não assumiu relevância.

O número de óbitos detectado durante todo o período do estudo não diferiu estatisticamente entre os grupos, tendo ocorrido somente um no período inferior a 42 dias após vacina, atribuído a complicações de GE (desidratação) de etiologia desconhecida, em criança que havia recebido a vacina. Nenhum dos óbitos registrados reservou qualquer relação causal com a vacina, a exemplo do que foi demonstrado em outros estudos com a RIX4414 (Vesikari et al., 2007; Linhares et al., 2008; Cheuvar et al., 2009).

O índice de mortalidade observado nesse estudo foi aproximadamente oito vezes inferior àquele esperado para crianças menores de 1 ano no Brasil, provavelmente devido ao acompanhamento sistemático com o pediatra a todas as crianças participantes do estudo.

Os resultados obtidos nesse estudo são compatíveis aos já registrados em outros ensaios com a RIX4414 ao redor do mundo. A vacina demonstrou proteção sustentada contra GE grave e muito grave por rotavírus nos primeiros dois

anos de vida, além de se revelar segura em relação ao aparecimento de EAGs, inclusive intussuscepção.

A redução do número de hospitalizações devido à GE grave por rotavírus, por meio de vacinação contra esse agente, representa um fator de grande impacto em saúde pública, uma vez que estudos recentes evidenciam um custo anual com hospitalizações devidas aos rotavírus por parte do Ministério da Saúde do Brasil de aproximadamente U\$25 milhões em crianças com menos de 5 anos (Constenla et al., 2008).

A par dos excelentes resultados obtidos, a OMS recomenda enfaticamente, que estudos direcionados à avaliação da efetividade da vacina e o seu impacto na carga da doença, inclusive em termos de saúde pública devem ser estimulados, além da vigilância dos eventos adversos graves e do monitoramento da circulação de cepas de rotavírus num cenário após o uso da vacina em larga escala (WHO, 2007). Tais estudos, atendendo às recomendações da OMS, estão sendo desenvolvidos no Brasil (IEC, Belém, Pará) e no Panamá com previsão de 2 anos de vigilância hospitalar dos casos graves de GE por rotavírus envolvendo controles hospitalares e domiciliares. Também no México segue em curso amplo estudo de efetividade da vacina pós-comercialização com vistas a detectar possível de relação temporal com EAG, incluindo intussuscepção e infecções do trato respiratório inferior.

Para os próximos 5 anos, a GAVI (*The Global Alliance for Vaccines and Immunisation*) em parceria com os governos, OMS, setores públicos e privados, planeja a introdução sistemática das vacinas contra rotavírus no programa de imunizações dos países em desenvolvimento, onde o impacto da doença é maior. Tal

planejamento abrange inclusive o suprimento de vacinas e apoio financeiro àqueles países, visando uma redução de 2/3 no número de óbitos entre crianças com menos de 5 anos de idade.

8. CONCLUSÃO

_ A vacina RIX4414, administrada em duas doses a lactentes saudáveis, mostrou-se segura e eficaz na prevenção de episódios de GE grave por rotavírus nos primeiros dois anos de vida.

_ O número de episódios de GE grave por rotavírus registrado no grupo placebo foi aproximadamente quatro vezes superior em comparação àqueles ocorridos na coorte que recebeu a vacina RIX4414, sendo a diferença estatisticamente muito significativa ($p < 0,01$).

_ A eficácia da vacina frente à GE grave por rotavírus, sorotipos G1 e não G1, no período de duas semanas após a segunda dose até o segundo ano de vida alcançou níveis de 70% de proteção.

_ A vacina RIX4414 conferiu proteção homotípica superior a 50% e heterotípica superior a 80% contra as GEs graves por rotavírus nos primeiros dois anos de vida.

_ A vacina demonstrou ser mais eficaz contra episódios de GE por rotavírus de intensidade muito grave (escore ≥ 15 na escala de Ruuska & Vesikari), alcançando níveis superiores a 80%, quando comparada à proteção conferida pelos de intensidade grave (escore ≥ 11 na escala de Ruuska & Vesikari).

_ No segundo ano de seguimento, observou-se proteção expressiva ($>70\%$) da vacina contra os episódios de GE grave por rotavírus.

_ Em relação aos episódios de GE grave de qualquer etiologia, a RIX4414 reduziu em mais de 30% as hospitalizações nos primeiros dois anos de vida naquelas crianças que receberam o esquema vacinal completo (duas doses).

_ A vacina não foi associada a ocorrência de eventos adversos graves em todo o período do estudo, abrangendo amplo espectro de condições mórbidas à luz da classificação preconizada pelo MedDRa,

_ Não se detectaram casos de intussuscepção no decorrer do estudo mercê de vigilância intensiva nos hospitais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al SONBOLI N. et al. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. **Annals of Tropical Paediatrics**, p 233–238, 2003.

ANGEL, J; FRANCO, M.A; GREENBERG H.B. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. **Nature Reviews**, Vol 5, p. 529-539, jul. 2007.

ARAUJO E.C. et al. Segurança, imunogenicidade e eficácia protetora de duas doses da vacina RIX4414 contendo rotavírus atenuado de origem humana. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, vol 83, n.3, p. 217-224, 2007.

BARNES G.L. et al. Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3. **Vaccine**, vol. 20, n. 23, p. 2950-2956, jul. 2006.

BHANDARI N. et al. Safety and immunogenicity of two live attenuated human rotavirus vaccine candidates 116E and I321 in infants: results of a randomized controlled trial. **Vaccine**, vol. 24, p. 5817-5823, jul. 2006.

BHATNAGAR S. et al. Zinc in child health and disease. **Indian Journal of Pediatrics**, vol. 71, n. 11, p. 991-995, nov. 2004.

BHATNAGAR S. et al. Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: A randomized controlled trial. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, vol. 38, p. 34-40, jan.2004.

BLLUT S.E et al. Active viremia in rotavirus-infected mice. **Journal of Virology**, vol. 80, n. 13, p. 6702-6705, jul. 2006.

BLUTT S.E et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. **Plos Medicine**, vol. 4, n. 4, p. 660-668, apr. 2007.

BRESEE J.S et al. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. **Vaccine**, vol. 17, p. 2207-2222, may. 1999.

CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. **Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**, vol. 58, 2009.

CEZSARD J.P; SALAZAR-LINDO E. Racecadotril in acute diarrhea. **Indian Pediatrics**, vol. 42, n. 5, p. 502-503, may. 2005.

CHEUVART B. et al. The Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in infants: A review of safety and tolerability. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, vol. 28, number 3, mar. 2009.

CHITAMBAR S.D et al. High frequency of rotavirus viremia in children with acute gastroenteritis: Discordance of strains detected in stool and sera. **Journal of Medical Virology**, n. 80, p. 2169-2176, 2008.

CONSTELA D.O; LINHARES A.C; RHEINGANS R.D; ANTIL L.R; WALDMAN E.A; SILVA L.J. Economic Impact of a Rotavirus Vaccine in Brazil. **J. Health Popul. Nutr.**, vol. 26, n. 4, p. 388-396, dec 2008.

CUNLIFFE K et al. Efficacy of human rotavirus vaccine RIX4414 in África during the first year of life. [Abstract n. 572]. **26 th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases**, Brussels, Belgium, jun 9-13. 2009

DE OLIVEIRA et al. Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned. **Expert Rev Vaccines**, vol. 7, n. 3, p. 345-353, apr. 2008.

DE VOS B. et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis os infants against rotavirus gastroenteritis. **Pediatr Infect Dis J**, n. 3, Suppl. 1, p.S179-182, 2004.

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

DUGGAN C. et al. Rationale for a Change in the Composition of Oral Rehydration Solution. **Journal of the American Medical Association**, vol. 291, p.2628–2631, 2004.

EBRAHIM G.J. Rotaviruses and Rotavirus Vaccines. **Journal of Tropical Pediatrics Advance Access**, published February 16, 2008, by Oxford University Press, doi: 10.1093/tropej/fmn015.

FRANCO M.A; ANGEL J; GREENBERG H.B. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. **Vaccine** (2006), doi: 10.1016/j.vaccine.2005.12.048.

FU C. et al. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study. **Vaccine**, vol. 25, n. 52, p. 8756-8761, dec. 2007.

GIRARD M.P et al. A review of vaccine research and development: human enteric infections. **Vaccine** (2006), doi: 10.1016/j.vaccine.2005.10.014.

GLASS R.I. et al. Development of candidate rotavirus vaccines derived from neonatal strains in India. **Journal of Infectious Diseases**, 192 supl 1, p. S30-35, set. 2005.

GLASS R.I. New hope for defeating rotavirus. **Scientific American**, p. 33-39, abr. 2006.

GOUVEA V.S et al. Acute gastroenteritis in a pediatric hospital in Rio de Janeiro in pré-and-post rotavirus vaccination settings. **The Open Virology Journal**, vol. 3, 26-30, 2009.

GRAY et al. Rotavirus. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Vol. 46, Suppl. 2, p. S24-S31, mai. 2008.

GREENBERG H.B; ESTES M.K. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. **Gastroenterology**, vol. 136, n. 6, p. 1939-1951, may. 2009.

GRIMWOOD K.; BINES J.E. Rotavirus vaccines must perform in low-income countries too. **The Lancet**, vol. 370, p. 1739-1740, nov. 2007.

GUSMÃO R.H et al., Rotavirus subgroups, G serotypes, and electrophoretotypes in cases of nosocomial infantile diarrhea in Belém, Brasil. **J Trop Pediatr**, vol. 45, n. 2, p. 81-86, apr. 1999.

HABER P. et al. An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? **Pediatrics**, vol. 113, p. E353-9, apr. 2004.

HAHN S. et al. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. **British Medical Journal**, vol. 323, p.81–85, nov. 2001.

HALLANDER H et al. Calibrated serological techniques demonstrate significant different serum response rates to an oral killed cholera vaccine between Swedish and Nicaraguan children. **Vaccine**, vol. 21, p. 138-145, nov. 2002.

HYSER J.M; ESTES M.K. Rotavirus and pathogenesis. **Current Opinion in Gastroenterology**, vol. 25, p. 36-43, jan. 2009.

ITURRIZA-GOMARA M. et al. Evidence for genetic linkage between the gene segments encoding NSP4 and VP6 proteins in common and reassortant human rotavirus strains. **Journal of Clinical Microbiology**, vol. 41, n.8, p. 3566-73, aug. 2003.

KANE E.M. et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan. Am. J. Public Health**, vol. 16, n. 6, p. 371-377, dec. 2004.

KANG G. Rotavirus vaccines. **Indian Journal Medical Microbiology**., vol. 24, n. 4, p. 252-257, out. 2006.

KAPIKIAN A. et al. Rotaviruses. In:_____Fields **Virology**. 4 ed. Filadélfia, Pensilvânia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001. p. 1787-1834.

LAMBERT S.B et al., 2009. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. **MJA**, vol. 191, n. 3, p. 157-160, aug. 2009.

LANATA C.F; BLACK R.E. Guideline for design, conduct and analysis of community-based rotavirus vaccine field trials. **Scientific Series**, n.1, 1989.

LEITE J.P; CARVALHO-COSTA F.A; LINHARES A.C. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience- A review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, vol. 103, n. 8, p. 745-753, dez. 2008.

LINHARES A.C et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: A Latin American experience. **Vaccine**, 24, p. 3784-3785, may. 2006.

LINHARES A.C et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: randomized, double-blind controlled study. **The Lancet**, n. 9619, p. 1181-1189, apr. 2008.

LINHARES A.C. et al. Neonatal rotavirus infection in Belém, northern Brazil: nosocomial transmission of a P[6]G2 strain. **Journal of Medical Virology**, vol. 67, n. 3, p. 418-426, jul. 2002.

LINHARES A.C. et al. [Duovirus (Rotavirus) in Belém, State of Pará, Brazil (preliminary report)]. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol. 19, n. 4, p. 278-279, jul-ago. 1977.

LINHARES A.C. et al. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belém, Brazil. **Epidemiology and Infection**, vol. 102, n.1, p. 129-45, fev. 1989.

LINHARES A.C. et al. Rotavirus serotype G9 is associated with more-severe disease in Latin America. **Clinical Infectious Disease**, vol. 43, n. 3, p. 312-314, aug. 2006.

LINHARES A.C; ARAUJO E.C; JUSTINO M.C.A. Rotavíruses. In:_____ **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2005; v 02, p 1857-1876.

LINHARES A.C; BRESSE J.S. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. **Revista Panamericana de Salud Publica**, vol. 8, p. 305-331, 2000.

LINHARES A.C; VILLA L.L. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 82 (Supl 3), p. S25-34, jul. 2006.

LINHARES A.C. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para seu controle. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 16, n.3, p.629-46, jul-set. 2000.

LINHARES A.C. et al. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belém, Brasil. **WHO Bulletin**, vol. 74, n. 5, p. 491-500, 1996.

LINHARES A.C; VELÁZQUEZ R. Rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. **Emerg Infect Diseases**, vol. 14, n. 5, p. 864, may. 2008.

LÓPEZ P. et al. Early protection against severe rotavirus vaccine RIX4414 experience in Latin America. **24 th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases - ESPID**. Basel, Switzerland, may 3-5. 2006.

LÓPEZ P. et al. Early protection against severe rotavirus gastroenteritis – RIX 4414 experience in Latin America. **European Society of Paed Infect Dis Congress**, Basel, Switzerland, may 3-5, 2006.

MASCARENHAS J. P et al. 2007; Molecular characterization of VP4 and NSP4 genes from rotavirus strains infecting neonates and young children in Belém, Brasil. **Virus Research**, vol. 126, n. 2, p. 149-158, jun. 2007.

MASCARENHAS J.P. et al. Molecular analysis of VP4, VP7, and NSP4 genes of P[6]G2 rotavirus genotype strains recovered from neonates admitted to hospital in Belém, Brazil. **Jornal of Medical Virology**, vol. 78, n. 2, p. 281-289, fev. 2006.

MedDRA. Maintenance and Suport Services Organization home page. **MedDRA MSSO**, 2005. (Accessed December 9, 2005, at <http://www.meddramsso.com>).

NAGHPOUR M. et al. Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. **Vaccine** (2008), doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.004.

NAKAGOMI T et al. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. **Arch Virol**, vol. 53, p. 591-593, 2008.

O'RYAN M; LINHARES A.C. Update on Rotarix™ : na oral human rotavirus vaccine. **Expert Rev Vaccines**, *no prelo*, vol, 8, n. 12, 2009.

O'RYAN M. The ever-changing landscape of rotavirus serotypes. **Pediatr Infect Dis J**, vol. 28, n. 3, p. S60-62, mar. 2009.

O'RYAN M.; MATSON D.O. New rotavirus vaccines: renewed optimism. **The Journal of Pediatrics**, vol. 49, p. 448-451, oct. 2006.

OFFIT P. The future of rotavirus vaccines. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, vol. 13, n. 3, p. 190-195, jul. 2002.

OMENÑACA F. et al. Immunogenicity of rotavirus vaccine (RIX4414) in European pré-terms infants with different gestacional age. **26 th Annual Meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases**, Brussels, Belgium, jun 9-13. 2009

PARASHAR U.D. et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. **Emerging Infectious Disease.**, vol. 12, n. 2, p. 304-306, feb. 2006.

PARASHAR U.D; GLASS R.I. Rotavirus vaccination in Europe: The time has finally arrived. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, vol. 46, p. S21-S23, may. 2008.

PATEL M et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. **JAMA**, vol. 301, n. 21, p. 2243-2251, jun. 2009.

PATEL M et al. Rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. **Emerg Infect Diseases**, vol. 14, n. 5, p. 863, may. 2008.

PATRIARCA PA et al. Factor affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries, review. *Rev. Infect. Dis.*, vol. 13, p. 926-939, sep-oct. 1991.

PEREIRA H.G et al. National laboratory surveillance of viral agents of gastroenteritis in Brazil. **Revista de Medicina Tropical**, São Paulo, vol. 27, n. 3, p. 224-233, 1993.

PEREZ-SCHAEEL I. et al. Efficacy of the human rotavirus vaccine RIX4414 in malnourished children. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 196, p.537-540, aug. 2007.

PETER G, MYERS M.G. Intussusception, rotavirus, oral vaccines: summary of a work-shop. **Pediatrics**, vol. 110, n. 6, p. 67, dec. 2002.

PHUA et al., Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomized, double-blind, controlled study. **Vaccine**, vol. 27, n. 43, p. 5936-5941, oct. 2009.

PITZER V.E et al. Variability, Vaccination, and the Spatiotemporal Dynamics of Rotavirus Epidemic. **Science**, vol. 325, n. 290, p. 290-94, jul. 2009.

RAY P. et al. Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea. **Journal of Infectious Diseases**, vol. 194, n. 5, p. 588-593, sep. 2006.

RIVERA L. Transmission of the human rotavirus vaccine RIX4414 between twins. Abstract n. 045. **10th International Symposium on Double-Stranded RNA viruses**. Hamilton Island, Great Barrier Reef, Australia, 2009.

RUIZ-PALACIOS G.M et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. **The New England Journal of Medicine**, vol. 354, p. 11-22, jan. 2006.

RUUSKA T; VESIKARI T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. **Scandinavian Journal of Infectious Disease**, vol. 22, n. 3, p. 259-267, 1990.

SALAZAR-LINDO et al. Lactobacillus casei strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. **BMC Pediatrics**, doi: 10.1186/1471-2431-4-18, sep. 2004.

SALINAS B. et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX 4414. A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. **Pediatr Infect Dis J**, vol. 24, p.807-816, sep. 2005.

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**, vol.5, p.29-56, jan-feb. 2005.

SARTORI et al. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan. Am. J. Publica Health**, vol. 23, n .2, p. 92-100, feb. 2008.

SOLBERG O.D et al. Characterization of novel VP7, VP4 and VP6 genotypes of a previously untypeable group A rotavirus. **Virology**, vol. 385, p. 58-67, mar. 2009.

STAAT M.A. et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, vol. 21, n. 3, p. 221-7, mar.2002.

STRAND T.A. et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrheain young children. **Pediatrics**, vol109, n. 5, p.898–903, 2002.

TERAN C.G; TERAN-ESCALERA C.N; VILLARROEL P. Nitazoxanide vs. Probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children. **Int. J. Infect. Dis.** (2008), doi: 10.1016/j.ijid.2008.09.014.

THE ZINC INVESTIGATORS' COLLABORATIVE GROUP.THERAPEUTIC. Effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol.72, p.1516–1522, 2000.

VELÁZQUEZ F.R et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. **N Engl J Med**, vol. 335, n. 14, p. 1022-102, oct, 1996.

VESIKARI T. et al. Rotateq®, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and Safety among infants in Europe. **Vaccine**, no prelo, doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.041.

VESIKARI T. et al. Clinical Trials of rotavirus vaccines in Europe. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, vol. 25, p. S42-S47, jan. 2006.

VESIKARI T. et al. Efficacy of RIX 4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. **Pediatr Infect Dis J**, vol. 23, p. 937-943, 2004b.

VESIKARI T. et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double-blind controlled study. **The Lancet**, vol. 370, p. 1757-1763, nov. 2007.

VESIKARI T. et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. **The New England Journal of Medicine**, vol. 354, p. 23-33, jan. 2006.

VESIKARI T. et al. Safety and immunogenicity of RIX 4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. **Vaccine**, vol. 22, p. 2836-42, 2004 a.

WARD R.L. Rotavirus vaccines: how they work or don't work. **Expert Rev. Mol. Med.**, vol. 10, e5, feb. 2008, doi: 10.1017/S1462399408000574.

WARD R.L; MCNEAL M.M; STEELE D.A. Why does the world need another rotavirus vaccine? **Therapeutics and Clinical Risk Management**, n. 4(1), p. 49-63, feb. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diarrhoea Treatment Guidelines**, jan.2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diarrhoea Treatment Guidelines**. Jan. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhea: a guidelines for policy makers and programme managers**. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the meeting on future direction for rotavirus vaccine research in developing countries**. Geneva: WHO; 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rotavirus vaccines. **Weekly Epidemiological Record**, n. 32, p. 285-296, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The treatment of diarrhoea: A manual for physicians and other senior health workers**. 4th rev. 2005.

WORLD HEALTH.ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record**, vol. 84,
n. 32, p. 325-332, jun. 2009.

APÊNDICES

**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e
ESCLARECIDO**

**Para indivíduos a serem acompanhados para SEGURANÇA
SOMENTE**

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo:	Um estudo fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multinacional e multicêntrico para avaliar a eficácia, a segurança <i>e a imunogenicidade</i> de duas doses de vacina de rotavírus humano atenuado vivo por via oral da GSK Biologicals (HRV) em bebês saudáveis. (alterado: 16 de maio de 2003)
Investigador:	Dr. Alexandre Linhares
Patrocinador:	GlaxoSmithKline Biologicals
Número do Protocolo CPMS:	444563/023 (rota-023)
Data de aprovação:	30 de outubro de 2002 – Versão Final do Protocolo 16 de maio de 2003 – Emenda 1
Preparado por:	D. Shirgaonkar, Editor Científico

PESQUISA CLÍNICA E DESENVOLVIMENTO

GlaxoSmithKline Biologicals

Este documento deve ser apresentado ao indivíduo ou paciente em sua totalidade; não devem ser omitidas páginas ou seções. O conteúdo do documento deve ser explicado verbalmente aos pais/responsáveis do participante.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

Introdução

O principal objetivo deste documento é proporcionar ao participante em potencial do estudo as informações necessárias para ajudar a decidir quanto a participar no estudo com a vacina de rotavírus humano da GlaxoSmithKline Biologicals (HRV). O documento proporciona um entendimento completo porém simples das razões científicas para investigação da vacina, as características, eficácia e segurança da vacina, os efeitos e benefícios prováveis da vacina do estudo nos indivíduos. Este documento também informa aos indivíduos sobre seus direitos e responsabilidades ao participarem no teste.

Doença por Rotavírus

A causa mais comum de diarreia e desidratação em bebês e crianças pequenas é um vírus denominado “rotavírus”. Virtualmente todas as crianças sofrem de diarreia por rotavírus, e mais frequentemente são afetadas crianças entre 6 e 24 meses de idade.

Os sintomas da doença por rotavírus (ou gastroenterite) incluem principalmente diarreia e vômito. Também podem ocorrer outros sintomas tais como febre e dor abdominal. As fezes diarreicas são moles e aquosas com até dez evacuações por dia. Os sintomas duram, em geral, de 3 a 9 dias. A diarreia pode causar perda de água e importantes nutrientes resultando em desidratação que pode exigir tratamento hospitalar. Na verdade, a gastroenterite devida a rotavírus é uma causa comum de hospitalização de crianças pequenas em países desenvolvidos e é uma causa importante de morte em países mais pobres.

Como não há tratamento específico disponível para rotavírus, a vacinação é o melhor modo para prevenir a gastroenterite por rotavírus. A GSK Biologicals desenvolveu uma nova vacina contra rotavírus (vacina HRV) à base de um **rotavírus humano**. O rotavírus humano na nova vacina foi enfraquecido de modo que quando uma criança toma a vacina, esta causa somente uma infecção branda com poucos ou nenhum sintoma. Espera-se que a criança desenvolva anticorpos (substância no sangue que combate a infecção) e deste modo fique protegida contra gastroenterite por rotavírus.

Desde *10 de março de 2003*, *7214* indivíduos *foram registrados em testes clínicos com* vacina HRV da GSK Biologicals. Foi demonstrado que a vacina HRV é segura e bem tolerada com somente efeitos colaterais brandos nos adultos, nas crianças (1-3 anos de idade) e nos bebês (aproximadamente 2 meses de idade). A vacina HRV da GSK Biologicals causou somente efeitos colaterais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

brandos em alguns bebês. As reações observadas em bebês vacinados com a vacina HRV foram semelhantes às observadas em bebês que receberam um placebo (um produto que parece com a vacina mas não tem atividade). Desde **10 de março de 2003**, somente foram relatados **oito** eventos adversos graves considerados possivelmente relacionados com vacinação. **Dois** casos de intussuscepção (invaginação intestinal) foram relatados como relacionados em Cingapura **e no Panamá** durante testes com esta vacina HRV. **Ambas as crianças** se recuperaram completamente e **estão** com boa saúde. A vacina HRV da GSK Biologicals também foi eficaz para desenvolver anticorpos específicos nos bebês. A administração da vacina HRV também reduziu a ocorrência de gastroenterite por rotavírus durante um ano após a vacinação na Finlândia. Resultados preliminares de estudo que está sendo conduzido no Brasil, no México e na Venezuela indicaram que a vacina HRV reduz a ocorrência de diarreia por rotavírus em bebês e reduz a hospitalização devida a doença por rotavírus. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

A finalidade do estudo

A finalidade principal deste estudo conduzido em vários países na América Latina é testar a segurança e a eficácia da vacina HRV da GSK Biologicals em um grande número de bebês. Um total de 60.000 bebês participarão deste estudo. Seu filho/tutelado fará parte dos 40.000 bebês participantes da avaliação da segurança em termos de ocorrência de eventos adversos graves. Caso você esteja interessado, o investigador ou sua equipe podem lhe fornecer mais informações sobre o que constitui um evento adverso grave. Seu filho/tutelado receberá a vacina de rotavírus duas vezes pela boca, com **1 a 2** meses de intervalo. Para ver se quaisquer possíveis efeitos colaterais estão relacionados com a vacina de rotavírus, alguns bebês receberão um placebo (parece com a vacina mas não tem atividade, **ou seja, não contém o vírus atenuado como na vacina**) em vez da vacina de rotavírus. Nem você nem seu médico saberão se seu filho/tutelado recebeu o placebo até o fim do estudo. Caso necessário em caso de emergências, no entanto, esta informação será fornecida ao médico. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Este estudo será conduzido em vários países na América Latina.

Aprovação

Este protocolo do estudo foi revisado e aceito por um Comitê de Ética em Pesquisa e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) da Comissão Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

Participação no Estudo

A enfermeira pesquisadora lhe fará perguntas para determinar se seu filho/tutelado pode participar deste estudo.

Uma vez que seja determinado que seu filho/tutelado pode participar do estudo, você será solicitado a ler e assinar um consentimento informado. Caso você participe, seu filho/tutelado será submetido a um exame físico. Uma enfermeira pesquisadora lhe fará perguntas sobre o histórico médico de seu filho/tutelado e quaisquer medicamentos que seu filho/tutelado possa estar tomando. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Seu filho/tutelado será designado aleatoriamente (como no lançamento de uma moeda) a um de dois grupos, com uma probabilidade de 50% de receber a vacina HRV e uma probabilidade de 50% de receber um placebo (parece vacina mas não tem atividade). Foi planejado que cada criança receba duas doses pela boca *administradas com um ou dois meses de intervalo dependendo do esquema de imunização do país*. Todos os indivíduos do estudo serão observados de perto por no mínimo 30 minutos após a administração das vacinas. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Seu filho/tutelado receberá as vacinas de rotina recomendadas pelo *Programa Nacional de Imunização* de acordo com a prática local. *Deve ser administrada vacinação com vacina oral contra pólio de rotina (OPV) no mínimo com 2 semanas de intervalo da vacinação do estudo. Vacinas EPI de rotina inclusive OPV podem ser fornecidas pela GSK Biologicals.* **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Durante o estudo, contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere grave ou caso ocorra intussuscepção.

A participação de seu filho/tutelado deste estudo durará aproximadamente 2-4 meses. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

A enfermeira pesquisadora revisará todos os procedimentos do estudo com você em detalhes. É apresentada abaixo uma descrição resumida dos procedimentos do estudo durante cada visita.

Visita 1 (6-12 semanas de idade):

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde de seu filho/tutelado, seu filho/tutelado será examinado pelo médico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

- Administração da primeira dose das vacinas do estudo pela boca.
- Após a vacinação, seu filho/**tutelado** será mantido sob observação por 30 minutos para verificar quaisquer reações imediatas à vacina. **(alterado: 16 de maio de 2003)**
- Contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

Visita 2 (30-90 dias após a Visita 1) (alterado: 16 de maio de 2003):

- Será realizado um exame físico.
- Administração da segunda dose das vacinas do estudo pela boca.
- Após a vacinação, seu filho/tutelado será mantido em observação durante 30 minutos para verificar quaisquer reações imediatas à vacina. **(alterado: 16 de maio de 2003)**
- Contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

Visita 3 (30-90 dias após a Visita 2) (alterado: 16 de maio de 2003):

- Será realizado um exame físico.
- Conclusão do estudo.

Riscos associados com o estudo

Foi demonstrado, em estudos anteriores com adultos, crianças e bebês, que a vacina HRV a ser testada neste estudo é segura. Foram relatados poucos efeitos colaterais tais como febre branda, fezes moles ou vômito. A vacina não causará a doença por rotavírus. Assim como com qualquer nova vacina, podem ocorrer quaisquer eventos adversos graves inesperados, inclusive reações alérgicas à vacina.

Devido ao aumento do risco de intussuscepção (invaginação intestinal) após administração de uma vacina contra rotavírus diferente “vacina RotaShield®”, relatado nos Estados Unidos, seu médico e sua equipe estarão cientes do possível risco de intussuscepção e tomarão as ações adequadas para avaliar e tratar a condição. Sintomas consistentes com intussuscepção são dor abdominal com cólica severa, vômito persistente, fezes sanguinolentas, intumescimento abdominal e febre alta (mesmo até 41°C). Estão disponíveis métodos altamente

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

sensíveis para diagnosticar intussuscepção. Caso prontamente identificados, a maioria dos casos de intussuscepção podem ser tratados completamente e de modo eficaz com enemas de ar ou de contraste. Uma intervenção cirúrgica é geralmente necessária apenas em poucos casos. Caso você tenha interesse, seu médico pode fornecer mais informações relativas a intussuscepção.

Dois casos de intussuscepção (avaliados como possivelmente relacionados com a vacinação) **foram** relatados em Cingapura **e no Panamá** durante testes clínicos com a vacina HRV da GSK Biologicals. A criança **de Cingapura** desenvolveu intussuscepção 6 dias após a primeira dose da vacina HRV. **A criança do Panamá desenvolveu intussuscepção 15 dias após a terceira dose da vacina HRV. Ambas as crianças** se recuperaram completamente e **estão** com boa saúde. **Estes casos** de intussuscepção **são** considerados coincidentes e **deles** não se pode tirar nenhuma conclusão. Deve ser observado que a vacina HRV da GSK Biologicals se baseia em um rotavírus **humano** e é diferente da vacina RotaShield® que se baseia em um rotavírus vivo de macacos. A maioria dos especialistas acredita que infecções por rotavírus natural causam número muito pequeno de casos de intussuscepção entre os bebês. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Seu filho/**tutelado** receberá vacinações de rotina de acordo com a prática local. Estas vacinas podem causar efeitos colaterais inclusive dor e tumefação no local da injeção, febre alta ou choro. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Você será informado de quaisquer novas descobertas desenvolvidas durante o curso deste estudo de pesquisa.

Participação voluntária

Sua participação é voluntária. A recusa em participar ou continuar com o estudo não envolverá nenhuma penalidade ou perda de benefícios, ou cuidados os quais você tenha direito de receber do seu provedor de seguro-saúde. Você tem o direito de receber uma cópia assinada deste formulário.

Medidas alternativas de prevenção

Não há nenhuma vacina autorizada ou comercializada contra rotavírus disponível atualmente.

Uma doença causada por rotavírus é tratada com soluções de reidratação oral ou caso necessário, reposição de fluidos por via intravenosa. Isto é para evitar desidratação e choque. Não há tratamento para encurtar o prazo da doença, ou

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____ / ____ / ____

para reduzir o vômito ou a diarreia.

A participação deste estudo é voluntária. Caso você decida contra a participação, não haverá nenhuma penalidade. Você e seu filho/tutelado não perderão nenhum benefício.

Sigilo e revisão dos documentos originais

Você compreende e consente o seguinte:

Será necessário para os representantes da GlaxoSmithKline ou possivelmente autoridades de saúde / agências reguladoras de medicamentos acessar os registros médicos de seu filho/tutelado. A participação de seu filho/tutelado no estudo será tratada como confidencial, isto é, quaisquer informações pessoais identificáveis serão mantidas e processadas sob condições seguras na GlaxoSmithKline (ou um agente da GlaxoSmithKline) com acesso limitado à equipe apropriada da GlaxoSmithKline ou a outros agentes autorizados tendo a exigência de manter o sigilo das informações. Seu filho/tutelado não será citado pelo nome em qualquer relatório do estudo. A identidade de seu filho/tutelado não será revelada a qualquer pessoa, exceto para os fins descritos acima e no caso de uma emergência médica, ou se exigido por lei.

Os dados de seu filho/tutelado serão processados eletronicamente para determinar o resultado deste estudo, e para fornecê-lo às autoridades de saúde / agências reguladoras de drogas. Os dados de seu filho/tutelado podem ser transferidos para outros países (tais como os Estados Unidos...); para estes fins a GlaxoSmithKline observa procedimentos internos para proteger informações pessoais mesmo em países cujas leis de privacidade de dados são menos rigorosas do que as deste país. Os dados também podem ser usados para outros fins de pesquisa médica ou científica. Caso os dados de seu filho/tutelado sejam usados para qualquer outro fim serão primeiro tornados não identificados, isto é, todas as informações pessoais identificáveis serão removidas e serão processadas em uma forma não identificável.

Você pode fazer jus por lei a acessar os dados pessoais de seu filho/tutelado e a que sejam feitas quaisquer correções justificáveis. Caso deseje fazer isto, solicite ao médico que estiver conduzindo o estudo.

Direito a fazer perguntas e /ou se retirar do estudo

Você pode fazer perguntas sobre o estudo. Embora seja apreciado seu suporte

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

contínuo, você tem o direito de retirar *seu filho/tutelado* do estudo a qualquer momento e não estará sujeito a nenhuma obrigação adicional de coleta de sangue ou vacinações. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Caso tenha quaisquer perguntas, favor contatar:

Nome do investigador: Dr. Alexandre Linhares

Endereço do
investigador: Av. Almirante Barroso, 492

Número de telefone do
investigador: 211 4441

Número de fax do investigador: 211 4464

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ___/___/___

Benefícios do estudo:

Seu filho/tutelado pode ter o benefício de ser protegido contra doenças por rotavírus.

Ao participar deste estudo, você ajudará na avaliação desta vacina e em última análise a tornará disponível para bebês para protegê-los contra doenças por rotavírus.

Não haverá custo para as visitas médicas, exames e testes laboratoriais relacionados com o estudo. Todas as vacinas do *estudo* serão fornecidas gratuitamente. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Compensação:

Caso seu filho/tutelado adoça ou seja prejudicado em consequência de sua participação neste estudo clínico, será proporcionado tratamento médico de acordo com a boa prática clínica e os custos do tratamento serão pagos pela GlaxoSmithKline Biologicals. Todos os participantes do estudo são cobertos pela política de seguro global contratada pela GlaxoSmithKline Biologicals. Caso tenha quaisquer perguntas a respeito da disponibilidade de tratamento médico ou caso pense que sofreu uma doença ou dano relacionados com a pesquisa, favor contatar:

Nome do investigador: Dr. Alexandre Linhares

Av. Almirante Barroso, 492

Endereço do investigador: _____

Número de telefone do investigador: 211 4441

Número de fax do investigador: 211 4464

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ___ / ___ / ___

Consentimento Informado

O estudo da vacina HRV me foi explicado claramente e eu li e entendi as informações fornecidas. Concordo que meu [filho/filha/tutelado/tutelada] seja registrado/a no estudo. Entendo que *tenho* o direito de recusar *que meu filho/filha/tutelado/tutelada* ingresse no estudo e de retirá-la/lo deste a qualquer momento por quaisquer razões, sem conseqüência para seu tratamento de saúde presente ou futuro e cuidados que meu filho/tutelado receba de seu provedor de seguro-saúde. Estou ciente de meu direito a ter acesso e a solicitar a correção de dados pessoais de meu filho/tutelado. Reconheço que recebi uma cópia deste formulário para futura consulta. (alterado: 16 de maio de 2003)

Eu, _____ ,
(nome e sobrenome do pai ou responsável legal do indivíduo)

por meio deste dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para meu filho /tutelado participar deste estudo [clínico/ de vacina].

Nome do Participante: _____
(Nome, Sobrenome)

Nome do Pai/Responsável: _____
(Nome, Sobrenome)

**Assinatura do
Pai/Responsável:** _____

Relação com o participante: _____

**Endereço principal do
participante:** _____

**Número de telefone do
participante:** _____

Data: _____ **Hora:** _____
(DD-MM-AA)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ___ / ___ / ___

Testemunha: _____

Declaração pelo Médico, Enfermeiro ou Assistente do Projeto que conduziu a explicação sobre o consentimento informado:

Expliquei cuidadosamente a natureza, exigências, bem como os riscos e benefícios previsíveis do estudo de vacinação à pessoa designada acima e testemunhei o preenchimento do formulário de consentimento por escrito.

Nome: _____

Assinatura: _____

Nomeação: _____

Data: _____

Hora: _____

(DD-MM-AA)

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Para indivíduos a serem acompanhados para SEGURANÇA e EFICÁCIA

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Título do estudo:	Um estudo fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multinacional e multicêntrico para avaliar a eficácia, a segurança e a imunogenicidade de duas doses de vacina de rotavírus humano atenuado vivo por via oral da GSK Biologicals (HRV) em bebês saudáveis. (alterado: 16 de maio de 2003)
Investigador:	Dr. Alexandre Linhares
Patrocinador:	GlaxoSmithKline Biologicals
Número do protocolo CPMS:	444563/023 (rota-023)
Data da aprovação:	30 de outubro de 2002 – Versão Final do Protocolo 16 de maio de 2003 – Emenda 1
Preparado por:	D. Shirgaonkar, Editor Científico

PESQUISA CLÍNICA E DESENVOLVIMENTO

GlaxoSmithKline Biologicals

Este documento deve ser apresentado ao indivíduo ou paciente em sua totalidade; não devem ser omitidas páginas ou seções. O conteúdo do documento deve ser explicado verbalmente aos pais/responsáveis do participante.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

Introdução

O principal objetivo deste documento é proporcionar ao participante em potencial do estudo as informações necessárias para ajudar a decidir quanto a participar no estudo com a vacina de rotavírus humano da GlaxoSmithKline Biologicals (HRV). O documento proporciona um entendimento completo porém simples das razões científicas para investigação da vacina, as características, eficácia e segurança da vacina, os efeitos e benefícios prováveis da vacina do estudo nos indivíduos. Este documento também informa aos indivíduos sobre seus direitos e responsabilidades ao participarem no teste.

Doença por Rotavírus

A causa mais comum de diarreia e desidratação em bebês e crianças pequenas é um vírus denominado “rotavírus”. Virtualmente todas as crianças sofrem de diarreia por rotavírus, e mais frequentemente são afetadas crianças entre 6 e 24 meses de idade.

Os sintomas da doença por rotavírus (ou gastroenterite) incluem principalmente diarreia e vômito. Também podem ocorrer outros sintomas tais como febre e dor abdominal. As fezes diarreicas são moles e aquosas com até dez evacuações por dia. Os sintomas duram de 3 a 9 dias. A diarreia pode causar perda de água e importantes nutrientes resultando em desidratação que pode exigir tratamento hospitalar. Na verdade, a gastroenterite devida a rotavírus é uma causa comum de hospitalização de crianças pequenas em países desenvolvidos e é uma causa importante de morte em países mais pobres.

Como não há tratamento específico disponível para rotavírus, a vacinação é o melhor modo para prevenir a gastroenterite por rotavírus. A GSK Biologicals desenvolveu uma nova vacina contra rotavírus (vacina HRV) à base de um **rotavírus humano**. O rotavírus humano na nova vacina foi enfraquecido de modo que quando uma criança toma a vacina, esta causa somente uma infecção branda com poucos sintomas ou nenhum sintoma. Espera-se que a criança desenvolva anticorpos (substância no sangue que combate a infecção) e deste modo fique protegida contra gastroenterite por rotavírus.

Desde **10 de março de 2003, 7214** indivíduos **foram registrados em testes clínicos com** a vacina HRV da GSK Biologicals. Foi demonstrado que a vacina HRV é segura e em tolerada com somente efeitos colaterais brandos nos adultos, nas crianças (1-3 anos de idade) e nos bebês (aproximadamente 2 meses de idade). A vacina HRV da GSK Biologicals causou somente efeitos colaterais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ___/___/___

brandos em alguns bebês. As reações observadas em bebês vacinados com a vacina HRV foram semelhantes às observadas em bebês que receberam um placebo (um produto que parece com a vacina mas não tem atividade). Desde **10 de março de 2003**, somente foram relatados **oito** eventos adversos graves considerados possivelmente relacionados com vacinação. **Dois** casos de intussuscepção (invaginação intestinal) foram relatados como relacionados em Cingapura e no **Panamá** durante testes com esta vacina HRV. **Ambas as crianças** se recuperaram completamente e **estão** com boa saúde. A vacina HRV da GSK Biologicals também foi eficaz para desenvolver anticorpos específicos nos bebês. A administração da vacina HRV também reduziu a ocorrência de gastroenterite por rotavírus durante um ano após a vacinação na Finlândia. Resultados preliminares de estudo que está sendo conduzido no Brasil, no México e na Venezuela indicaram que a vacina HRV reduz a ocorrência de diarreia por rotavírus em bebês e reduz a hospitalização devida a doença por rotavírus. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

A finalidade do estudo

A finalidade principal deste estudo conduzido em vários países na América Latina é testar a segurança e a eficácia da vacina HRV da GSK Biologicals em um grande número de bebês. Um total de 60.000 bebês participarão deste estudo. Seu filho/tutelado fará parte dos 20.000 bebês participantes da avaliação da segurança e da eficácia. Seu filho/tutelado receberá a vacina de rotavírus duas vezes por via oral, com **1 a 2** meses de intervalo. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Após seu filho/tutelado ser vacinado, veremos se a vacina HRV evita gastroenterite grave por rotavírus. Diagnosticaremos gastroenterite por rotavírus colhendo amostras de fezes de bebês que desenvolvam gastroenterite (diarreia). Testaremos as amostras de fezes para rotavírus. Avaliaremos o número de casos de gastroenterite por rotavírus no grupo de bebês que recebeu vacina de rotavírus humano comparado com o grupo que recebeu placebo para medir a eficácia da vacina HRV. **O placebo, vale lembrar, tem o mesmo aspecto da vacina mas não contém o vírus enfraquecido.** A segurança da vacina HRV será avaliada em termos de ocorrência de quaisquer eventos adversos graves. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Para ver se quaisquer efeitos colaterais que ocorram estão relacionados com a vacina de rotavírus, alguns bebês receberão um placebo (parece com a vacina mas não tem atividade) em vez da vacina de rotavírus. Nem você nem o médico saberão se seu filho/tutelado recebeu o placebo até o fim do estudo. Caso necessário em caso de emergências, no entanto, esta informação será fornecida ao

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

médico. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Este estudo será conduzido em vários países na América Latina.

Aprovação

Este protocolo do estudo foi revisado e aceito por um Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Participação no Estudo

A enfermeira pesquisadora lhe fará perguntas para determinar se seu filho/tutelado pode participar deste estudo.

Uma vez que seja determinado que seu filho/tutelado pode participar do estudo, você será solicitado a ler e assinar um consentimento informado. Caso você participe, seu filho/tutelado será submetido a um exame físico. Uma enfermeira pesquisadora lhe fará perguntas sobre o histórico médico de seu filho/tutelado e quaisquer medicamentos que seu filho/tutelado possa estar tomando. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Seu filho/tutelado será designado aleatoriamente (como no lançamento de uma moeda) a um de dois grupos, com uma probabilidade de 50% de receber a vacina HRV e uma probabilidade de 50% de receber um placebo (parece vacina mas não tem atividade). Foi planejado que cada criança receba duas doses pela boca **administradas com um ou dois meses de intervalo dependendo do esquema de imunização do país**. Todos os indivíduos do estudo serão observados de perto por no mínimo 30 minutos após a administração das vacinas. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Seu filho/tutelado receberá as vacinas de rotina recomendadas pelo Programa Nacional de Imunização de acordo com a prática local. **Deve ser administrada vacinação com vacina oral contra pólio de rotina (OPV) no mínimo com 2 semanas de intervalo da vacinação do estudo. Vacinas EPI de rotina inclusive OPV podem ser fornecidas pela GSK Biologicals. (alterado: 16 de maio de 2003)**. Durante o estudo, contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

Caso seu filho/tutelado desenvolva gastroenterite grave exigindo hospitalização e/ou terapia de reidratação (oral ou IV) em uma instalação médica (equivalente ao

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

plano B ou C da OMS), você será solicitado a fornecer uma amostra de fezes de seu filho/tutelado e a preencher um cartão diário de “GE” até dois dias após as fezes mais moles e/ou vômito terem desaparecido. Amostras colhidas durante o estudo serão analisadas por laboratório designado pela GSK Biologicals.

Caso seu filho/tutelado seja acompanhado em um período de acompanhamento da eficácia, a participação de seu filho/tutelado neste estudo durará aproximadamente 9-10 meses. Caso seu filho/tutelado seja acompanhado por dois períodos de acompanhamento de eficácia consecutivos, a participação de seu filho/tutelado neste estudo durará aproximadamente 21-22 meses. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

A enfermeira pesquisadora revisará todos os procedimentos do estudo com você em detalhes. É apresentada abaixo uma descrição resumida dos procedimentos do estudo durante cada visita.

Visita 1 (6-12 semanas de idade):

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde de seu filho/tutelado, seu filho/tutelado será examinado pelo médico
- Administração da primeira dose das vacinas do estudo.
- Após a vacinação, seu filho/tutelado será mantido sob observação por 30 minutos para verificar quaisquer reações imediatas à vacina. **(alterado: 16 de maio de 2003)**
- Será preenchido diariamente um cartão diário de “GE” para registrar os sintomas de GE grave exigindo hospitalização ou terapia de reidratação (temperatura axilar/retal, número de episódios de vômito e número de fezes mais moles do que o normal evacuadas pelo indivíduo), até dois dias após as fezes mais moles e/ou vômito terem desaparecido. Você será solicitado a fornecer uma amostra de fezes de seu filho/tutelado durante o episódio de GE grave.
- Contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

Visita 2 (30-90 dias após a Visita 1) (alterado: 16 de maio de 2003):

- Será realizado um exame físico.
- Administração da segunda dose das vacinas do estudo.
- Após a vacinação, seu filho/tutelado será mantido sob observação por 30 minutos para verificar quaisquer reações imediatas à vacina. **(alterado: 16 de maio de 2003)**
- Será preenchido diariamente um cartão diário de “GE” para registrar os sintomas de GE grave exigindo hospitalização ou terapia de reidratação

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

(temperatura axilar/retal, número de episódios de vômito e número de fezes mais moles do que o normal evacuadas pelo indivíduo), até dois dias após as fezes mais moles e/ou vômito terem desaparecido. Você será solicitado a fornecer uma amostra de fezes de seu filho/tutelado durante o episódio de GE grave.

- Contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

Visita 3 (30-90 dias após a Visita 2) (alterado: 16 de maio de 2003):

- Será realizado um exame físico.
- Será completado diariamente um cartão diário de “GE” para registrar os sintomas de GE grave exigindo hospitalização ou terapia de reidratação (temperatura axilar/retal, número de episódios de vômito e número de fezes mais moles do que o normal evacuadas pelo indivíduo), até dois dias após as fezes mais moles e/ou vômito terem desaparecido. Você será solicitado a fornecer uma amostra de fezes de seu filho/tutelado durante o episódio de GE grave.
- Contate o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

Visita 4 em aproximadamente 12 meses de idade: Fim do 1º período de acompanhamento da eficácia

- Será realizado um exame físico.
- Conclusão do estudo para indivíduos acompanhados por somente um período de acompanhamento da eficácia.

Caso seu filho/tutelado participe do subgrupo a ser acompanhado durante o segundo período de acompanhamento da eficácia,

- Será preenchido diariamente um cartão diário de “GE” para registrar os sintomas de GE grave exigindo hospitalização ou terapia de reidratação (temperatura axilar/retal, número de episódios de vômito e número de fezes mais moles do que o normal evacuadas pelo indivíduo), até dois dias após as fezes mais moles e/ou vômito terem desaparecido. Você será solicitado a fornecer uma amostra de fezes de seu filho/tutelado durante o episódio de GE grave.
- Caso seu filho/tutelado participe do subgrupo a ser acompanhado durante o segundo período de acompanhamento da eficácia, você deve contatar o investigador ou sua equipe imediatamente caso seu filho/tutelado manifeste quaisquer sinais ou sintomas que considere graves ou caso ocorra intussuscepção.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ___/___/___

Visita 5 em aproximadamente 24 meses de idade: Fim do 2º período de acompanhamento da eficácia

Somente para alguns indivíduos a serem acompanhados durante o segundo período de acompanhamento da eficácia

- Será realizado um exame físico.
- Conclusão do estudo para indivíduos acompanhados por dois períodos consecutivos de acompanhamento da eficácia.

Riscos associados com o estudo

Foi demonstrado que a vacina HRV a ser testada neste estudo é segura em estudos anteriores com adultos, crianças e bebês. Foram relatados poucos efeitos colaterais tais como febre branda, fezes moles ou vômito. A vacina não causará a doença por rotavírus. Assim como com qualquer nova vacina, podem ocorrer quaisquer eventos adversos graves inesperados, inclusive reações alérgicas à vacina.

Devido ao aumento do risco de intussuscepção (invaginação intestinal) após administração de uma vacina contra rotavírus diferente “vacina RotaShield®” relatado nos Estados Unidos, seu médico e sua equipe estarão cientes do possível risco de intussuscepção e tomarão as ações adequadas para avaliar e tratar a condição. Sintomas consistentes com intussuscepção são dor abdominal com cólica severa, vômito persistente, fezes sanguinolentas, intumescimento abdominal e febre alta (mesmo até 41°C). Estão disponíveis métodos altamente sensíveis para diagnosticar intussuscepção. Caso prontamente identificados, a maioria dos casos de intussuscepção podem ser tratados completamente e de modo eficaz com enemas de ar ou de contraste. Uma intervenção cirúrgica é geralmente necessária apenas em poucos casos. Caso você tenha interesse, seu médico pode fornecer mais informações relativas a intussuscepção.

Dois casos de intussuscepção (avaliados como possivelmente relacionados com a vacinação) **foram** relatados em Cingapura e **no Panamá** durante testes clínicos com a vacina HRV da GSK Biologicals. A criança **de Cingapura** desenvolveu intussuscepção 6 dias após a primeira dose da vacina HRV. A criança **do Panamá** desenvolveu intussuscepção **15** dias após a terceira dose da vacina **HRV**. **Ambas as crianças** se recuperaram completamente e **estão** com boa saúde. **Estes casos** de intussuscepção **são** considerados coincidentes e **deles** não se pode tirar nenhuma conclusão. Deve ser observado que a vacina HRV da GSK Biologicals se baseia em um rotavírus **humano** e é diferente da vacina RotaShield® que se baseia em um rotavírus vivo de macacos. A maioria dos especialistas acredita que as infecções por rotavírus natural causam pequeno número de casos de

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

intussuscepção entre os bebês. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

Seu filho/tutelado receberá vacinações de rotina de acordo com a prática local. Estas vacinas podem causar efeitos colaterais inclusive dor e tumefação no local da injeção, febre alta ou choro. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

As amostras de fezes coletadas serão submetidas a um teste para detecção do rotavírus. Para garantir o “cegamento” do estudo, os resultados desses testes serão divulgados no final de estudo, após o fechamento do banco de dados. Esse retardamento na divulgação do resultado não afeta em nada a decisão da conduta médica a ser tomada como tratamento de seu filho(a)/tutelado(a) assim como a descoberta de rotavírus nas fezes de seu filho(a)/tutelado(a) não modificará o tratamento pois não há nenhum tratamento específico a não ser a reidratação além da administração de medicação para dor abdominal, febre, etc.

Além disso, será coletada amostra de fezes para exame parasitológico e estes resultados serão entregues a você tão logo sejam disponíveis pelo laboratório e você retorne ao centro de pesquisa.

Você será informado de quaisquer novas descobertas desenvolvidas durante o curso deste estudo de pesquisa.

Participação voluntária

Sua participação é voluntária. A recusa em participar ou continuar com o estudo não envolverá nenhuma penalidade, perda de benefícios ou cuidados os quais tenha direito de receber de seu provedor de seguro-saúde. Você tem o direito de receber uma cópia assinada deste formulário.

Medidas alternativas de prevenção

Não há nenhuma vacina contra rotavírus autorizada disponível atualmente.

A doença causada por rotavírus é tratada com soluções de reidratação oral ou, caso necessário, com reposição de fluidos por via intravenosa. Isto é para evitar desidratação e choque. Não há tratamento para encurtar o prazo da doença ou para reduzir o vômito ou a diarreia.

A participação deste estudo é voluntária. Caso decida contra a participação, não haverá nenhuma penalidade. Você e seu filho/tutelado não perderão nenhum benefício.

Sigilo e revisão dos documentos originais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

Você compreende e consente o seguinte:

Será necessário para os representantes da GlaxoSmithKline ou possivelmente autoridades de saúde / agências reguladoras de drogas acessar os registros médicos de seu filho/tutelado. A participação de seu filho/tutelado no estudo será tratada como confidencial, isto é, quaisquer informações pessoais identificáveis serão mantidas e processadas sob condições seguras na GlaxoSmithKline (ou um agente da GlaxoSmithKline) com acesso limitado à equipe apropriada da GlaxoSmithKline ou para outros agentes autorizados tendo a exigência de manter o sigilo das informações. Seu filho/tutelado não será citado pelo nome em qualquer relatório do estudo. A identidade de seu filho/tutelado não será revelada a qualquer pessoa, exceto para os fins descritos acima e no caso de uma emergência médica, ou caso exigido por lei.

Os dados de seu filho/tutelado serão processados eletronicamente para determinar o resultado deste estudo e para fornecê-lo às autoridades de saúde / agências reguladoras de drogas. Os dados de seu filho/tutelado podem ser transferidos para outros países (tais como os Estados Unidos...); para estes fins a GlaxoSmithKline observa procedimentos internos para proteger informações pessoais mesmo em países cujas leis de privacidade de dados são menos rigorosas do que as deste país. Os dados também podem ser usados para outros fins de pesquisa médica ou científica. Caso os dados de seu filho/tutelado sejam usados para qualquer outro fim, serão primeiro tornados não identificados, isto é, todas as informações pessoais identificáveis serão removidas e serão processadas em uma forma não identificável.

Você pode fazer jus por lei a acessar os dados pessoais de seu filho/tutelado e a que sejam feitas quaisquer correções justificáveis. Caso deseje fazer isto, deverá solicitar ao médico que estiver conduzindo o estudo.

Direito a fazer perguntas e /ou se retirar do estudo

Você pode fazer perguntas sobre o estudo. Embora seja apreciado seu suporte contínuo, você tem o direito de retirar seu filho/tutelado do estudo a qualquer momento e não estará sujeito a nenhuma obrigação adicional de coleta de sangue ou vacinações. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Caso tenha quaisquer perguntas, favor contatar:

Nome do investigador: Dr. Alexandre Linhares

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ___/___/___

Endereço do
investigador:

Av. Almirante Barroso, 492

Número de telefone do
investigador:

211 4441

Número de fax do investigador:

211 4464

Benefícios do estudo:

Seu filho/tutelado pode ter o benefício de ser protegido contra doenças por rotavírus.

Ao participar deste estudo, você ajudará na avaliação desta vacina e em última análise a tornará disponível para bebês para protegê-los contra doenças por rotavírus.

Não haverá custo para as visitas médicas, exames e testes laboratoriais relacionados com o estudo. Todas as vacinas do **estudo** serão fornecidas gratuitamente. **(alterado: 16 de maio de 2003)**

Compensação:

Caso seu filho/tutelado adoença ou seja prejudicado em consequência de sua participação neste estudo clínico, será proporcionado tratamento médico de acordo com a boa prática clínica e os custos do tratamento serão pagos pela GlaxoSmithKline Biologicals. Todos os participantes do estudo são cobertos pela política de seguro global contratada pela GlaxoSmithKline Biologicals. Caso tenha quaisquer perguntas a respeito da disponibilidade de tratamento médico ou caso pense que sofreu uma doença ou dano relacionados com a pesquisa, favor contatar:

Nome do investigador:

Dr. Alexandre Linhares

Endereço do
investigador:

Av. Almirante Barroso, 492

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____/____/____

Número de telefone do investigador: 211 4441

Número de fax do investigador: 211 4464

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____ / ____ / ____

Consentimento Informado

O estudo da vacina HRV me foi explicado claramente e eu li e entendi as informações fornecidas. Concordo que meu [filho/filha/tutelado/tutelada] seja registrado/a no estudo. Entendo que eu tenho o direito de recusar que meu filho/filha/tutelado/tutelada ingresse no estudo e de retirá-la/lo deste a qualquer momento por quaisquer razões, sem conseqüência para seu tratamento de saúde presente ou futuro e cuidados que meu filho/tutelado receba do provedor de seguro-saúde. Estou ciente de meu direito a ter acesso e a solicitar a correção de dados pessoais de meu filho/tutelado. Reconheço que recebi uma cópia deste formulário para futura consulta. (alterado: 16 de maio de 2003)

Eu, _____ ,
(nome e sobrenome do pai ou responsável legal do indivíduo)

por meio deste dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para meu filho /tutelado participar deste estudo [clínico/ de vacina].

Nome do Participante: _____
(Nome, Sobrenome)

Nome do Pai/Responsável: _____
(Nome, Sobrenome)

**Assinatura do
Pai/Responsável:** _____

Relação com o participante: _____

**Endereço principal do
participante:** _____

**Número de telefone do
participante:** _____

Data: _____ **Hora:** _____
(DD-MM-AA)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO

Indivíduo N° _____

Data: ____ / ____ / ____

Testemunha: _____

Declaração pelo Médico, Enfermeiro ou Assistente do Projeto que conduziu a explicação do consentimento informado:

Expliquei cuidadosamente a natureza, as exigências, os riscos e benefícios previsíveis do estudo de vacinação à pessoa designada acima e testemunhei o preenchimento do formulário de consentimento por escrito.

Nome: _____

Assinatura: _____

Especificação: _____

Data: _____

Hora: _____

(DD-MM-AA)

APÊNDICE D - APROVAÇÃO DO CEP



Belém, 31 de janeiro de 2003.

Protocolo CEP/IEC - Nº 01/2003

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Protocolo: “Um estudo fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multinacional e multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança de duas doses da vacina de rotavírus humano atenuado vivo por via oral da GSK Biologicals (HRV) em bebês saudáveis”.

Pesquisador Responsável: ALEXANDRE DA COSTA LINHARES - IEC/FUNASA

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas/FUNASA/MS, em sua reunião ordinária de 30/01/2003, cientificamos que o referido projeto de pesquisa foi considerado **APROVADO**.

Recomenda-se ao coordenador que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto, inclusive, as fichas preenchidas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este CEP se incumbirá dos procedimentos de acompanhamento preconizados pela Resolução 196/96 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Solicitamos que este Comitê seja notificado quando da entrada do primeiro paciente e assinatura do primeiro Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os Relatórios parciais deverão ser enviados anualmente, para aprovação neste Comitê e posterior encaminhamento a CONEP/MS.

Relatório Final - deverá ser elaborado um consolidado, incluindo os resultados finais, em um prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.


 MANOEL DO CARMO PEREIRA SOARES
 Coordenador do CEP/IEC

APÊNDICE E - APROVAÇÃO ANVISA



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Diretoria Colegiada - DICOL
Gerência Geral de Medicamentos - GGMed
Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisas e Ensaios Clínicos - GEPEC
Setor de Pesquisa Clínica

CE Nº 00313/2003 -GEPEC/GGMED/ANVISA/M

Brasília, DF, 06/06/2003

A(o) : Coordenador(a) do Comitê de Ética em Pesquisa do(a)
Instituto Evandro Chagas

Dr(a) : Manoel do Carmo Pereira Soares

Fax : 082 226-1284

Senhor(a) Coordenador(a)

Informo a Vossa Senhoria que o projeto de Pesquisa Clínica descrito abaixo

Histórico

Um estudo de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multinacional e multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de duas doses de vacina de rotavírus humano atenuado vivo por via oral da GSK Biologicals (HRV) em bebês saudáveis.

Classe Terapêutica Vacina

Protocolo 444563/023

Processo nº 25351.026617/03-57

Local de realização

Instituto Evandro Chagas

Investigador - Dr(a) Alexandre da Costa Linhares

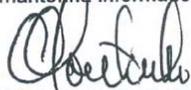
Patrocinador Glaxo Smithkline Brasil Ltda

Exigência Não há exigência

Por estar de acordo com a Portaria nº 911/98-SVS/MS, sem prejuízo das demais normas aplicáveis, se for o caso, encontra-se apto a receber a anuência de Licenciamento de Importação. Para tanto, solicito nos seja informado o número da LI, o conteúdo do mesmo, bem como nos manterá informados dos resultados parciais e finais desses estudos clínicos.

Atenciosamente,


Paula Frassinetti Guimarães de Sá, PhD
Química/Bioquímica
Consultora-Técnica/GEPEC


José Carlos Magalhães da Silva Moutinho
Gerente Geral de Medicamentos

Dr(a) Alexandre da Costa Linhares

Instituto Evandro Chagas

Fax : 082 226-1284

Glaxo Smithkline Brasil Ltda

Fax : 021 2444-6001

APÊNDICE F - APROVAÇÃO CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 500/2003

Registro CONEP: 7301 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 001/2003

Processo nº 25000.011822/2003-06

Projeto de Pesquisa: *"Um estudo fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multinacional e multicêntrico, para avaliar a eficácia e a segurança de duas doses da vacina de rotavírus humano atenuado vivo por via oral da GKS Biológicos em bebês saudáveis"*.

Pesquisador Responsável: Dr. Alexandre da Costa Linhares

Instituição: FUNASA / Instituto Evandro Chagas – Belém, Pará

Área Temática Especial: Novos fármacos, vacinas...

Pesquisa com cooperação estrangeira

RESUMO DA PESQUISA

O estudo a ser realizado em diferentes países da América Latina, objetiva testar nova vacina contra rotavírus, a ser ministrada em duas doses, em crianças. Em Belém/Pará, pretende-se vacinar 2000 crianças em estudo controlado, randomizado, com placebo, utilizando número igual de crianças.

Trata-se de pesquisa com nova vacina, havendo cooperação e patrocínio estrangeiro. Estão explicitadas as responsabilidades, os direitos e obrigações do pesquisador brasileiro.

Se justifica epidemiologicamente o desenvolvimento do projeto no Brasil. A imunização contra o rotavírus, agente patológico causador de quadros gastrointestinais importantes em crianças pequenas em nosso país, não se encontra ainda disponibilizada no Programa Nacional de Imunização.

O estudo prevê critérios adequados de inclusão e exclusão dos pesquisados.

CONSIDERAÇÕES

É pesquisa de relevância científica podendo trazer benefícios diretos aos vacinados, mas também à população infantil pelos resultados aportados, sendo que os riscos conhecidos são baixos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

As informações enviadas atendem, de modo geral, aos requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96 e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Entretanto, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), a ser assinado pelos pais ou responsáveis, é extenso e com linguagem científica, mas contendo os elementos para a garantia dos princípios éticos.

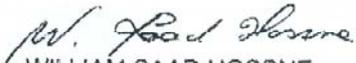
Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com a seguinte recomendação a ser acompanhada pelo CEP:

Cont. Parecer CONEP nº 500/2003

- que os pesquisadores insistam na orientação da probabilidade de que a criança possa estar recebendo o placebo, com as devidas explicações, adequando o TCLE a uma linguagem mais acessível. Sendo assim, considera-se que o uso de placebo pode ser validado pela natureza da pesquisa.

Situação: projeto aprovado com recomendação

Brasília, 16 de abril de 2003.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS