

Rodrigo Locatelli Pedro Paulo

Impacto da vacinação contra rotavírus nas consultas de pronto-socorro e internações por doença diarreica aguda em crianças menores de cinco anos de idade

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Dr. Alfredo Elias Gilio

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paulo, Rodrigo Locatelli Pedro

Impacto da vacinação contra rotavírus nas consultas de pronto-socorro e internações por doença diarreica aguda em crianças menores de cinco anos de idade / Rodrigo Locatelli Pedro Paulo. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria.

Orientador: Alfredo Elias Gilio.

Descritores: 1.Diarreia 2.Rotavírus 3.Vacinas 4.Serviços médicos de emergência 5.Hospitalização 6.Epidemiologia 7.Pré-escolar

USP/FM/DBD-031/16

DEDICATÓRIA

À minha esposa e filhos, com amor e gratidão, pelo incentivo, cumplicidade e compreensão durante todo o período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Alfredo, meu orientador, que me transmitiu conhecimento e confiança nesta trajetória.

À Dra. Beatriz Marcondes Machado, pelo auxílio na elaboração do projeto.

Ao colega André Broggin Dutra Rodrigues, pelo auxílio na coleta dos dados.

Ao Rogério Ruscitto, pelo auxílio na análise estatística.

Ao Serviço de Arquivo Médico e Serviço de Informática do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, pelo apoio.

EPÍGRAFE

"Read page after page of analysis
Looking for the final score
We're no closer than we were before.
Who are you? What are you fighting for?
Holy truth? Brother I choose this mortal life
Lived in perfect symmetry
What I do, that will be done to me."

*Keane (Tim Rice-Oxley, Richard Hughes, Jesse
Quin e Tom Chaplin)*

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Justificativa.....	4
2 OBJETIVOS.....	5
3 MÉTODO.....	6
3.1 Análise estatística.....	8
4 RESULTADOS.....	9
5 DISCUSSÃO.....	17
6 CONCLUSÕES.....	22
7 REFERÊNCIAS.....	23
APÊNDICES	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição do número total de consultas de pronto-socorro, número de consultas por diarreia aguda, taxa de consultas por diarreia aguda em relação às consultas gerais, número total de internações, número de internações por diarreia aguda, taxa de internações por diarreia aguda em relação às internações gerais, e média de idade dos períodos pré-vacina e pós-vacina.....	10
Tabela 2. Relação entre a frequência de consultas e internações por diarreia aguda (DDA) no período pré-vacina e pós-vacina.....	13
Tabela 3. Relação entre a frequência de consultas e internações por diarreia aguda (DDA), nos meses de pico de infecção por rotavírus (maio e junho), no período pré-vacina e pós-vacina.....	14
Tabela 4. Relação entre a frequência de consultas e internações por diarreia aguda (DDA) no período pré-vacina e pós-vacina nos pacientes não imunizados.....	15
Tabela 5. Positividade do exame pesquisa de rotavírus nas fezes durante o período do estudo.....	16

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Taxa anual de consultas por diarreia aguda por 1.000 consultas gerais do pronto-socorro no decorrer dos anos do estudo.....	11
Gráfico 2. Taxa anual de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no decorrer dos anos de estudo.....	11
Gráfico 3. Taxa mensal de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro por 1.000 consultas gerais no período pré-vacina e taxa mensal de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro por 1.000 consultas gerais no período pós-vacina.....	12
Gráfico 4. Taxa mensal de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no período pré-vacina e taxa mensal de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no período pós-vacina.....	12

RESUMO

Paulo RLP. *Impacto da vacinação contra rotavírus nas consultas de pronto-socorro e internações por doença diarreica aguda em crianças menores de 5 anos de idade* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A doença diarreica aguda é a segunda causa de morte em crianças abaixo de 5 anos de idade. No Brasil, entre 2003 e 2009, a diarreia aguda foi responsável por cerca de 100.000 internações por ano, e por 4% das mortes em crianças abaixo de 5 anos de idade. O rotavírus é a principal etiologia de diarreia aguda grave no mundo todo, sendo responsável por 40% das internações por diarreia aguda, e 29% de todas as mortes por diarreia aguda. A vacina monovalente (RV1) contra o rotavírus foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações em 2006.

OBJETIVOS: Verificar o impacto da vacina monovalente contra rotavírus nas consultas de pronto-socorro e internações por doença diarreica aguda em crianças menores de 5 anos de idade, verificar a positividade do exame "pesquisa de rotavírus nas fezes", e verificar a presença ou ausência de imunidade de rebanho.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo ecológico retrospectivo no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. O período foi dividido em pré-vacina (2003 a 2005) e pós-vacina (2007 a 2009). Foram incluídas todas as crianças abaixo de 5 anos que passaram em consulta no pronto-socorro e verificado o diagnóstico do atendimento e internação através de registro eletrônico. Foram obtidas as taxas de consultas no pronto-socorro e internações por doença diarreica aguda, foram selecionadas as crianças não vacinadas para cálculo da imunidade de rebanho, e verificado se houve coleta do exame pesquisa de rotavírus nas fezes. A redução nas taxas foi obtida através da fórmula: $\text{redução (\%)} = (1 - \text{odds ratio}) \times 100$.

RESULTADOS: No período pré-vacina a taxa de consultas por diarreia aguda foi de 85,8 consultas por 1.000 consultas gerais, no período pós vacina a taxa de consultas por diarreia aguda foi 80,9 por 1.000, e a redução foi 6% (IC 95%, 4% a 9%, $p < 0,001$), chegando a 40% (IC 95%, 36% a 44%, $p < 0,001$) nos meses de maio e junho. A taxa de internação por diarreia aguda era 40,8 internações por 1.000 e caiu para 24,9 por 1.000, redução de 40% (IC 95%, 22% a 54%, $p < 0,001$), chegando a 82% (IC 95%, 62% a 92%, $p < 0,001$) nos meses de maio e junho. Nas crianças não vacinadas não houve redução na taxa de consultas de pronto-socorro (IC 95%, -4% a 5%, $p = 0,903$), e não se pode afirmar se houve redução ou aumento das internações por diarreia aguda (IC 95%, -212% a 35%, $p = 0,381$). Houve queda da positividade do exame pesquisa de rotavírus em 2009 (redução de 70%, IC 95%, 26% a 88%, $p = 0,007$).

CONCLUSÕES: Após a introdução da vacina contra rotavírus (RV1) houve uma redução de 6% nas consultas por diarreia aguda no pronto-socorro, de 40% nas internações por diarreia aguda e de 70% na positividade do exame pesquisa de rotavírus nas fezes. Não foi detectada imunidade de rebanho.

Descritores: Diarreia; Rotavírus; Vacinas; Serviços médicos de emergência; Hospitalização; Epidemiologia; Pré-escolar.

ABSTRACT

Paulo RLP. *The impact of rotavirus vaccination on emergency department visits and hospital admissions for acute diarrhea in children under five years* [dissertation]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUCTION: Acute diarrheal disease is the second cause of death in children under five years. In Brazil, from 2003 to 2009, acute diarrhea was responsible for nearly 100,000 deaths per year and 4% of the deaths in children under five years. Rotavirus is the leading cause of severe acute diarrhea worldwide, accounting for 40% of hospital admissions and 29% of all the acute diarrhea-related deaths. In 2006, the rotavirus monovalent vaccine (RV1) was added to the Brazilian National Immunization Program. **OBJECTIVES:** To analyze the impact of the RV1 on Emergency Department (ED) visits and hospital admissions for acute diarrhea, the rates of positivity of the stool rotavirus tests and the presence or absence of herd immunity. **METHODS:** A retrospective ecologic study at the University Hospital, University of Sao Paulo. The study analyzed two periods: the pre-vaccine (2003-2005) and the post-vaccine (2007-2009) periods. We screened the main diagnosis of all ED attendances and hospital admissions of children under five years in an electronic registry system database and calculated the rates of ED visits, hospital admissions and positivity of the stool rotavirus test in patients with acute diarrhea. Herd immunization was evaluated in non-vaccinated children. The reduction rate was analyzed according to the formula: $\text{reduction (\%)} = (1 - \text{odds ratio}) \times 100$. **RESULTS:** The rates of ED visits for acute diarrhea was 85.8 and 80.9 per 1,000 total ED visits in the pre and post vaccination periods, respectively, resulting in 6% reduction (95% CI, 4% to 9%, $p < 0.001$) in the overall period and reaching 40% reduction on May and June. The rates of hospital admissions for acute diarrhea was 40.8 per 1,000 in the pre-vaccine period and dropped to 24.9 per 1,000 hospitalizations, resulting in 40% reduction (95% CI, 22% to 54%, $p < 0.001$) in the overall period and 82% (95% CI, 62% to 92%, $p < 0.001$) on May and June. Among non-vaccinated children, no reduction on ED visits was observed (95% CI, -4% to 5%, $p = 0.903$), while an increase or reduction in the hospitalization rates could not be determined (95% CI, -212% to 35%, $p = 0.381$). There was a decrease in the positivity of the stool rotavirus tests in 2009 (70% reduction, 95% CI, 26% to 88%, $p = 0.007$). **CONCLUSIONS:** The introduction of the RV1 vaccine resulted in 6% reduction in the ED visits and 40% reduction in hospital admissions for acute diarrhea, and 70% reduction in the rates of positive stool rotavirus tests. No herd immunity was observed.

Descriptors: Diarrhea; Rotavirus; Vaccines; Emergency medical services; Hospitalization; Epidemiology; Child, preschool.

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença diarreica aguda é a segunda causa de morte em crianças abaixo de cinco anos de idade, sendo responsável por 10% das mortes em crianças nessa faixa etária. Além disso, a cada ano há cerca de 1,7 bilhões de casos de doença diarreica e 760.000 crianças abaixo de cinco anos morrem^{1,2}. Também segundo a OMS, a vacina contra rotavírus é uma das medidas essenciais na prevenção.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, entre 2003 e 2009, ocorreram anualmente cerca de 80.000 a 120.000 internações por doença diarreica aguda em crianças abaixo de cinco anos de idade³. Em 2006, 2.236 crianças morreram (cerca de 4% das causas de morte). No estado de São Paulo, entre 2003 e 2009 ocorreram cerca de 7.000 a 11.000 internações por doença diarreica aguda em crianças abaixo de cinco anos de idade. Em 2006, 135 crianças morreram (cerca de 1,5% das causas de morte)³.

O rotavírus é o principal agente causador de diarreia grave em todo o mundo. Em 2004, o rotavírus foi responsável por 29% de todas as mortes por diarreia em crianças abaixo de cinco anos de idade, sendo assim, nesse ano ele foi responsável por cerca de 527.000 mortes em crianças abaixo de cinco anos de idade (uma criança a cada 237 que nascia por ano, morria de doença por rotavírus antes de completar cinco anos)⁴. Em países em desenvolvimento, o isolamento do rotavírus nas internações por diarreia aguda em crianças varia de 6% a 54%, mas estima-se que cerca de 40% das internações por diarreia aguda sejam atribuídas ao rotavírus⁵. No Brasil, de 2005 a 2006, a prevalência de rotavírus nas internações por diarreia aguda e desidratação em crianças abaixo de cinco anos foi 43,3%⁶. Com relação a consultas no pronto-socorro, o rotavírus é responsável por 11,9% a 20,8% das passagens por diarreia aguda^{7,8,9}. A mortalidade da infecção por rotavírus no Brasil, no ano de 2004, foi de 10 a 50 mortes por 100.000 crianças⁴. Na cidade de São Paulo, as infecções por rotavírus

apresentam distribuição sazonal, onde a incidência é maior nos meses de maio e junho⁶.

Analisando o prejuízo econômico da doença diarreica aguda por rotavírus, um estudo mostrou que cada internação por rotavírus tem um custo total (direto e indireto) de aproximadamente 87 dólares americanos¹⁰.

O rotavírus é um vírus que pertence à família Reoviridae. É um RNA vírus de genoma segmentado com 11 segmentos. Possui um duplo capsídeo e tem aspecto de roda à microscopia eletrônica. O capsídeo interno contém uma proteína – VP6, que é a base para sua classificação em 7 sorogrupos (A – G). Os grupos A, B e C são patógenos humanos, sendo o grupo A o mais prevalente. O capsídeo externo contém as proteínas VP7 e VP4. A proteína VP7 define os sorotipos e genótipos G e a proteína VP4 define os sorotipos e genótipos P. No estado de São Paulo os sorotipos predominantes são o G9P[8] e o G1P[8]^{6,11,12}.

A primeira vacina licenciada contra o rotavírus foi introduzida no calendário de vacinação dos Estados Unidos em 1998. Era uma vacina de vírus vivos, atenuados, tetravalente, recombinante de rotavírus de macaco rhesus e rotavírus humano. Após um ano de sua introdução esta vacina foi retirada do mercado devido a sua associação com casos de intussuscepção intestinal¹³.

Atualmente duas vacinas de vírus vivos atenuados estão liberadas para uso: uma vacina pentavalente (RV5) e uma monovalente (RV1). A vacina pentavalente (RV5), é uma vacina oral, de vírus vivos atenuados, composta por cinco cepas recombinantes de rotavírus desenvolvidos a partir de rotavírus humano e bovino, sendo que quatro cepas expressam as proteínas do capsídeo externo de rotavírus humano (G1, G2, G3 e G4) acoplados à uma proteína bovina (P7[5]), e uma cepa expressa uma proteína do capsídeo externo de rotavírus bovino (G6) acoplada a uma proteína de rotavírus humano (P1A[8]). A vacina monovalente (RV1), é uma vacina oral, de vírus vivos atenuados, que contém uma cepa de rotavírus humano (sorotipo G1P1A[8]), denominada RIX 4414.

As duas vacinas utilizadas atualmente se mostraram seguras e eficazes, inclusive para o sorotipos G1P[8] e G9P[8], que são o mais prevalentes em São Paulo. O estudo pré-licenciamento da vacina pentavalente (RV5) foi prospectivo e

placebo controlado, e observou cerca de 68.000 crianças, mostrando boa segurança, além de eficácia de 74% contra gastroenterite por rotavírus de qualquer sorotipo (G1 a G4) independente da gravidade¹⁴. A vacina monovalente (RV1) também foi estudada antes de seu licenciamento com um estudo placebo controlado, com cerca de 63.000 crianças, mostrou-se segura e com eficácia de aproximadamente 85% contra gastroenterite grave por rotavírus¹⁵. Vários estudos, inclusive no Brasil, foram realizados após a aprovação das vacinas contra rotavírus avaliando a efetividade e o impacto destas. Um estudo baseado em hospital privado, avaliou o impacto da vacina contra rotavírus na cidade de São Paulo, o estudo mostrou uma redução de 59% no número de internações por gastroenterite por rotavírus em crianças menores de cinco anos de idade em até três anos após a introdução da vacina. Além disso, houve uma redução de 42% na positividade do exame pesquisa para rotavírus nas fezes¹¹. Dois estudos utilizaram o sistema nacional de informações de saúde (DATASUS) e mostraram que após a introdução da vacina houve uma redução das internações por diarreia aguda de 21% na região sudeste¹⁶, e de 40% no estado de São Paulo¹⁷.

Além do efeito direto nas crianças vacinadas há a possibilidade de imunidade de rebanho conferida pela vacina. Um estudo comparou o efeito esperado das vacinas contra rotavírus com o efeito encontrado na população e estimou 24,9% de imunidade de rebanho nas gastroenterites graves por rotavírus em crianças abaixo de um ano de idade¹⁸. Outro estudo mostrou uma redução de 22% nas internações por diarreia aguda por rotavírus em crianças não vacinadas com idade entre 32 e 60 meses após três anos do início da vacina¹⁹.

A vacina monovalente (RV1) foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações, e começou a ser utilizada em São Paulo a partir de seis de março de 2006. O calendário da vacina contra o rotavírus (RV1), no período do estudo, recomendava a utilização de duas doses, a primeira entre seis a 14 semanas de vida (máximo 98 dias de vida), e a segunda entre 14 e 24 semanas de vida, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses.

Após a introdução das vacinas, houve uma vigilância grande com relação ao risco de invaginação intestinal. Uma metanálise analisou o risco relativo de

invaginação intestinal após a introdução da vacina contra rotavírus²⁰. Foram selecionados quatro estudos, e o risco de invaginação em até sete dias após a primeira dose de RV1 foi 5,4 vezes maior nas crianças vacinadas (IC95% 3,9 a 7,4), e, em até sete dias após a segunda dose de RV1, foi 1,8 vezes maior nas crianças vacinadas (IC95% 1,3 a 2,5). Apesar do risco aumentado de invaginação intestinal detectado nos estudos, as vacinas contra rotavírus continuam sendo utilizadas, pois o benefício de evitar internações e mortes é muito maior que os possíveis malefícios causados pelas vacinas²¹.

1.1 Justificativa

O estudo se justifica, pois apesar de haver estudos placebo-controlado mostrando a eficácia da vacina em ambiente controlado, e estudos caso-controlado mostrando a efetividade da vacina nas condições usuais, e estudos de impacto utilizando dados do Ministério da Saúde mostrando redução das internações por diarreia aguda, ainda não há avaliação do impacto da vacina em um hospital público da cidade de São Paulo.

2 OBJETIVOS

- Verificar o impacto da vacina monovalente contra rotavírus (RV1) nas consultas por doença diarreica aguda, em crianças menores de cinco anos de idade, no pronto-socorro do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
- Verificar o impacto da vacina monovalente contra rotavírus (RV1) nas internações por doença diarreica aguda em crianças menores de cinco anos de idade, no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
- Verificar o impacto da vacina RV1 nas consultas e internações por doença diarreica aguda no pico de incidência das infecções pelo rotavírus (nos meses de maio e junho).
- Comparar a positividade do exame pesquisa para rotavírus nas fezes em crianças atendidas com diarreia aguda no período pré-vacina e pós-vacina.
- Avaliar o impacto nas consultas de pronto-socorro e internações por doença diarreica aguda nas crianças não imunizadas (imunidade de rebanho).

3 MÉTODO

Foi realizado um estudo ecológico retrospectivo durante o período de 1^o de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2009. O período foi dividido, para organização e análise dos dados, em três: período pré-vacina (2003 a 2005), período de transição (2006) e período pós-vacina (2007 a 2009). Os meses de maio e junho foram considerados como meses de pico de incidência de infecção por rotavírus.

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), que é um hospital escola, de nível secundário. Os diagnósticos principais, dos atendimentos de pronto-socorro, são codificados pelo serviço de arquivo médico (SAME) através da classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde, décima revisão (CID-10), e os dados são transferidos para um banco de dados pelo centro de processamento de dados (CPD) do hospital. O diagnóstico de internação é codificado pelo SAME, utilizando o CID-10, e o resumo de alta é armazenado através de prontuário eletrônico. Todos os dados são transferidos para um banco de dados pelo CPD do hospital.

No HU-USP o diagnóstico de diarreia aguda segue a definição da Organização Mundial da Saúde, onde doença diarreica aguda é caracterizada por três ou mais episódios de evacuações líquidas ou semi-líquidas em um período de 24 horas, cuja duração não ultrapassa 14 dias. No lactente em aleitamento materno sem fezes formadas, o relato materno quanto ao aumento de frequência das evacuações ou mudança nas características destas deve ser considerado para o diagnóstico. O serviço de arquivo médico do HU-USP utiliza o código A.09 (CID-10) para o diagnóstico de doença diarreica aguda.

O serviço de laboratório clínico do HU-USP realiza a pesquisa para rotavírus nas fezes por enzimaensaio (aglutinação de partículas de látex ou imunocromatografia). Os resultados dos exames são transferidos para um banco de dados pelo CPD do hospital.

Foram incluídas no estudo todas as crianças abaixo de cinco anos que passaram em consulta no pronto-socorro do HU-USP no período de estudo. Foram excluídas as crianças que foram transferidas de outro hospital para internação.

Com relação às consultas no pronto-socorro foram obtidos os seguintes dados: nome, número de atendimento, idade, sexo, data da passagem e diagnóstico (codificado pelo CID-10).

Com relação às internações por diarreia aguda, foram selecionados todos os resumos de alta dos pacientes maiores de 28 dias de vida e menores de cinco anos de idade. Foram obtidos os seguintes dados: nome, número de atendimento, idade, sexo, data da internação, data da alta e diagnóstico (codificado pelo CID-10).

Os dados referentes às consultas e internações por diarreia aguda foram analisados em conjunto com o banco de dados do exame “pesquisa para rotavírus” nas fezes. Nas crianças internadas, foram incluídos apenas os exames colhidos dentro das primeiras 72 horas de internação.

As variáveis analisadas foram: número de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro; número de internações por diarreia aguda; taxa de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro por 1.000 consultas gerais de pronto-socorro no período e taxa de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no período. Foram analisados também todos os exames “pesquisa para rotavírus” obtidos dos pacientes do estudo, sendo calculada a positividade do exame no período pré-vacina e pós-vacina. O principal fator de exposição é a vacinação contra rotavírus (RV1), por causa disso, foi levantada também a cobertura vacinal contra rotavírus nas crianças abaixo de cinco anos de idade na região do HU-USP, durante o período estudado.

Para avaliar a imunidade de rebanho foram selecionadas as crianças não vacinadas. No período pós-vacina, as crianças selecionadas para o grupo "não vacinados", eram aquelas que tinham idade superior à permitida para receber a primeira dose da vacina (RV1), ou seja, eram crianças nascidas antes de

28/11/2005 (98 dias antes do início da vacinação). Para efeito de comparação, no período pré-vacina, foram selecionadas as crianças nascidas antes de 28/11/2001.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (CEP-HU/USP: 1079/10), e registrado no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (CAEE: 0106.0.198.000-10). Por se tratar de estudo retrospectivo de levantamento de dados o termo de consentimento informado não foi necessário.

3.1 Análise estatística

A análise estatística foi feita calculando-se "odds ratio" das frequências de consultas e internações no período pré-vacina e pós-vacina, e foi utilizado o teste do qui quadrado para determinar se houve diferença entre as variáveis no período estudado. Da mesma forma, foi calculado o "odds ratio" da positividade da pesquisa de rotavírus no período pré-vacina e pós-vacina, e foi utilizado o teste do qui quadrado para determinar se houve diferença nos períodos estudados. O nível de significância para aceitar a diferença entre as variáveis foi menor que 0,05. A porcentagem de redução das consultas e internações foi calculada através da fórmula abaixo

- $\text{Redução (\%)} = (1 - \text{"odds ratio"}) \times 100$

O programa utilizado foi o SPSS 16.0.

4 RESULTADOS

Durante o período do estudo (2003 a 2009), foram observadas 327.831 consultas no pronto-socorro, e 27.907 consultas por diarreia aguda, em crianças abaixo de cinco anos de idade. No mesmo período, foram observadas 8.584 internações, e 273 internações por diarreia aguda, em crianças abaixo de cinco anos de idade.

No período pré-vacina (2003-2005), o número total de consultas no pronto-socorro foi 143.075, o número de consultas por diarreia aguda foi 12.274 e a taxa de consultas por diarreia aguda foi 85,8 consultas por 1.000 consultas gerais. O número de internações nesse período foi 3.478, sendo 142 internações por diarreia aguda. A taxa de internação por diarreia aguda foi 40,8 internações por 1.000 internações gerais (Tabela 1).

No período pós-vacina (2007-2009), o número total de consultas no pronto-socorro foi 133.598, o número de consultas por diarreia aguda foi 10.803 e a taxa de consultas por diarreia aguda foi 80,9 consultas por 1.000 consultas gerais. O número de internações nesse período foi 3.852, sendo 96 internações por diarreia aguda. A taxa de internação por diarreia aguda foi 24,9 internações por 1.000 internações gerais (Tabela 1).

A média de idade dos pacientes que passaram em consulta no pronto-socorro foi 22,9 meses no período pré-vacina e 23,3 meses no período pós-vacina. A média de idade dos pacientes com diarreia aguda atendidos no pronto-socorro foi 23,8 meses no período pré-vacina e 25,1 meses no período pós-vacina. A média de idade dos pacientes internados foi 17,6 meses no período pré-vacina e 18,9 meses no período pós-vacina. A média de idade dos pacientes internados por diarreia aguda foi 11,3 meses no período pré-vacina e 15,8 meses no período pós-vacina (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição do número total de consultas de pronto-socorro, número de consultas por diarreia aguda, taxa de consultas por diarreia aguda em relação às consultas gerais, número total de internações, número de internações por diarreia aguda, taxa de internações por diarreia aguda em relação às internações gerais, e média de idade dos períodos pré-vacina e pós-vacina

	Pré-vacina (2003-2005)	Pós-vacina (2007-2009)
Número de consultas de pronto-socorro	143.075	133.598
Média de idade das crianças atendidas no PS (em meses)	22,9	23,3
Número de consultas por diarreia aguda	12.274	10.803
Taxa de consultas por diarreia aguda por 1.000 consultas gerais	85,8	80,9
Média de idade das consultas por diarreia aguda (em meses)	23,8	25,1
Número total de internações	3.478	3.852
Média de idade das crianças internadas (em meses)	17,6	18,9
Número de internações por diarreia aguda	142	96
Taxa de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais	40,8	24,9
Média de idade das internações por diarreia aguda (em meses)	11,3	15,8

Para verificar a tendência no tempo foram estudadas as taxas anuais de consultas por diarreia aguda em relação às consultas gerais de pronto-socorro e as taxas anuais das internações por diarreia aguda em relação às internações gerais no decorrer dos anos de estudo (Gráficos 1 e 2). Para observar a sazonalidade das consultas e internações por diarreia aguda foram estudadas as taxas mensais de consultas por diarreia aguda em relação às consultas gerais e as taxas mensais de internações por diarreia aguda em relação às internações gerais nos períodos pré-vacina e pós-vacina (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 1. Taxa anual de consultas por diarreia aguda por 1.000 consultas gerais do pronto-socorro no decorrer dos anos do estudo

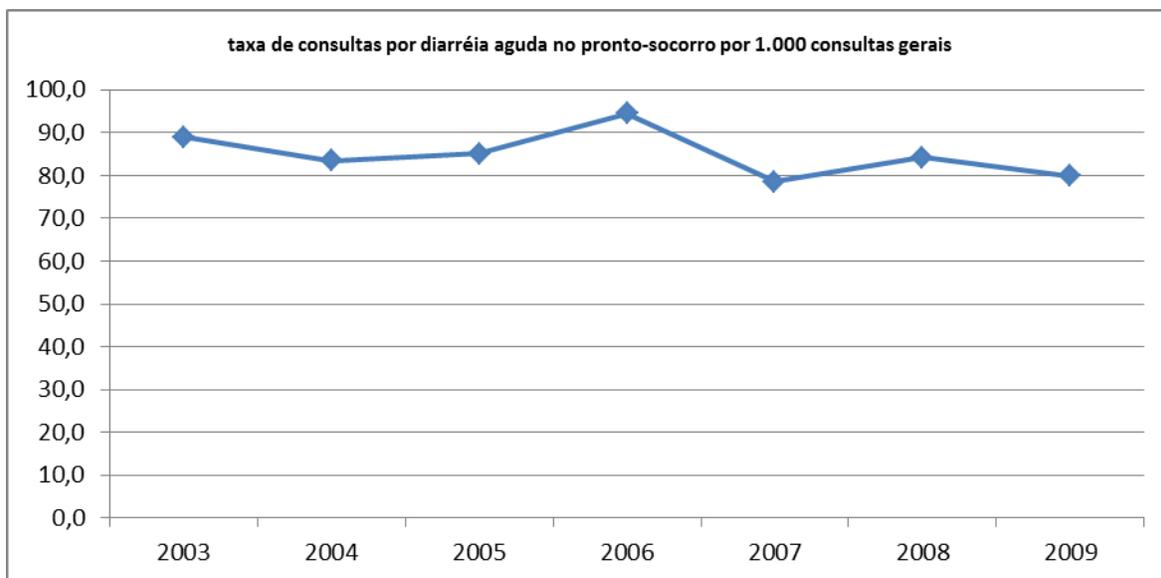


Gráfico 2. Taxa anual de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no decorrer dos anos de estudo

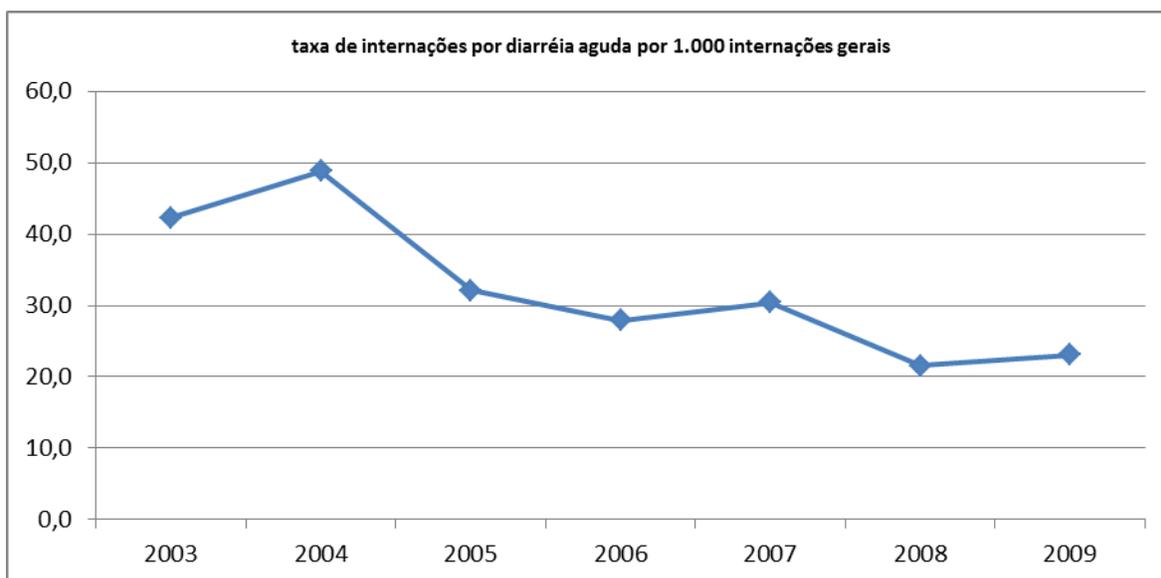


Gráfico 3. Taxa mensal de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro por 1.000 consultas gerais no período pré-vacina e taxa mensal de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro por 1.000 consultas gerais no período pós-vacina

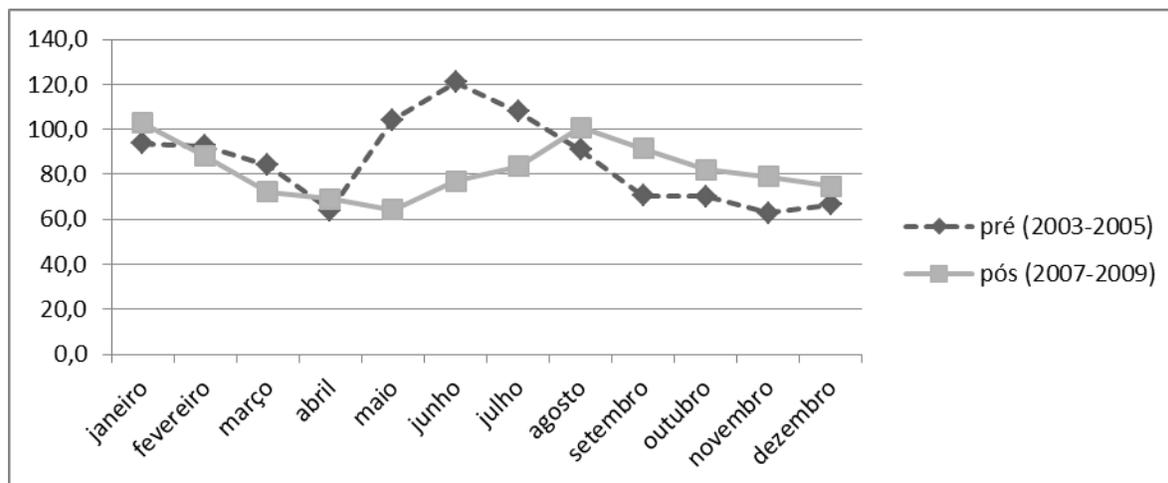
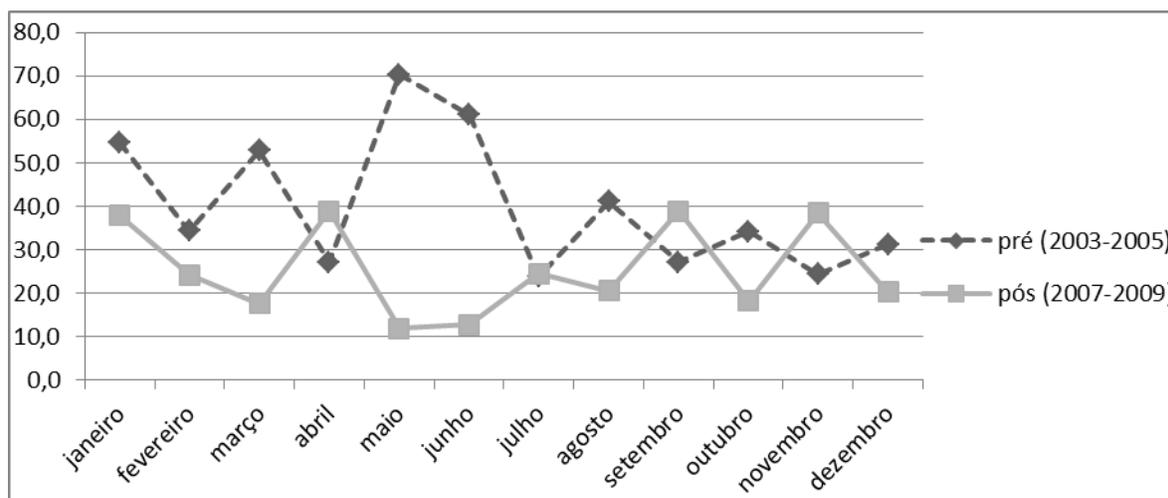


Gráfico 4. Taxa mensal de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no período pré-vacina e taxa mensal de internações por diarreia aguda por 1.000 internações gerais no período pós-vacina



Fazendo a análise estatística das consultas por diarreia aguda, o "odds ratio" da frequência de consultas de pronto-socorro do período pós-vacina em relação ao período pré-vacina é 0,94 (IC 95%, 0,91 a 0,96, $p < 0,001$), portanto houve uma redução de 6% (IC 95%, 4% a 9%) na taxa de consultas por diarreia

aguda após a introdução da vacina. Na frequência de internações, o "odds ratio" do período pós-vacina em relação ao período pré-vacina é 0,6 (IC 95%, 0,46 a 0,78, $p < 0,001$), portanto houve uma redução de 40% (IC 95%, 22% a 54%) na taxa de internações por diarreia aguda após a introdução da vacina (Tabela 2).

Tabela 2. Relação entre a frequência de consultas e internações por diarreia aguda (DDA) no período pré-vacina e pós-vacina

	Período	Diagnóstico				OR	IC (95%)		Total	p*
		DDA		Não DDA			Inferior	Superior		
		n	%	n	%					
Consultas	2003 a 2005	12274	8,6	130801	91,4	1,00		143075	<0,001	
	2007 a 2009	10803	8,1	122795	91,9	0,94	0,91 0,96	133598		
	Total	23077	8,3	253596	91,7			276673		
Internações	2003 a 2005	142	4,1	3336	95,9	1,00		3478	<0,001	
	2007 a 2009	96	2,5	3756	97,5	0,60	0,46 0,78	3852		
	Total	238	3,2	7092	96,8			7330		

* valor do p foi calculado através do teste do qui quadrado

Nos meses de pico de infecção pelo rotavírus (maio e junho) o "odds ratio" da frequência de consultas de pronto-socorro do período pós-vacina em relação ao período pré-vacina é 0,6 (IC 95%, 0,56 a 0,64, $p < 0,001$), portanto houve uma redução de 40% (IC 95%, 36% a 44%) na taxa de consultas por diarreia aguda nos meses de pico após a introdução da vacina. Na frequência de internações nos meses de pico, o "odds ratio" do período pós-vacina em relação ao período pré-vacina é 0,18 (IC 95%, 0,08 a 0,38, $p < 0,001$), portanto houve uma redução de 82% (IC 95% 62% a 92%) na taxa de internações por diarreia aguda nos meses de pico após a introdução da vacina (Tabela 3).

Tabela 3. Relação entre a frequência de consultas e internações por diarreia aguda (DDA), nos meses de pico de infecção por rotavírus (maio e junho), no período pré-vacina e pós-vacina

Período	Diagnóstico				OR	IC (95%)		Total	p*
	DDA		Não DDA			Inferior	Superior		
	n	%	n	%					
2003 a 2005	3257	11,2	25817	88,8	1,00		29074	<0,001	
2007 a 2009	1624	7,0	21431	93,0	0,60	0,56	0,64	23055	
Total	4881	9,4	47248	90,6				52129	
2003 a 2005	45	6,6	639	93,4	1,00			684	<0,001
2007 a 2009	8	1,2	640	98,8	0,18	0,08	0,38	648	
Total	53	4,0	1279	96,0				1332	

* valor do p foi calculado através do teste do qui quadrado

Analisando os pacientes considerados não imunizados, que são aqueles que tinham idade maior que a recomendada para receber a vacina contra rotavírus (nascidos antes de 28/11/2005) no período pós-vacina, e comparando com um grupo controle de idade semelhante (nascidos antes de 28/11/2001) no período pré-vacina, verificamos que o "odds ratio" da frequência de consultas de pronto-socorro pós-vacina em relação ao período pré-vacina é 1 (IC 95%, 0,95 a 1,04, $p = 0,903$), portanto não houve aumento ou redução da taxa de consultas de pronto-socorro após a introdução da vacina. Em relação às internações, o "odds ratio" da frequência de internações por diarreia aguda no período pós-vacina em relação ao período pré-vacina é 1,42 (IC 95%, 0,65 a 3,12, $p = 0,381$), não se podendo afirmar se houve redução ou aumento do número de internações nos pacientes não imunizados após a introdução da vacina (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre a frequência de consultas e internações por diarreia aguda (DDA) no período pré-vacina e pós-vacina nos pacientes não imunizados

Período	Diagnóstico				OR	IC (95%)		Total	p*
	DDA		Não DDA			Inferior	Superior		
	n	%	n	%					
2003 a 2005	3861	8,7	40742	91,3	1,00		44603	0,903	
2007 a 2009	3891	8,6	41178	91,4	1,00	0,95	45069		
Total	7752	8,6	81920	91,4			89672		
2003 a 2005	10	1,3	757	98,7	1,00		767	0,381	
2007 a 2009	17	1,8	907	98,2	1,42	0,65	924		
Total	27	1,6	1664	98,4			1691		

* p foi obtido através do teste do qui quadrado

Os dados relativos ao exame pesquisa de rotavírus nas fezes começaram a ser registrados a partir de 1^o de janeiro de 2004, portanto não temos os dados de 2003. A partir de 2004 o exame foi colhido em 411 pacientes do estudo (consultas de pronto-socorro e internações), sendo 94 exames no período pré-vacina (2004-2005) e 270 no período pós-vacina (2007-2009). A positividade do exame caiu progressivamente, passando de 22,3% no período pré-vacina (2004-2005) para 7,9% no ano de 2009. Essa redução na positividade foi estatisticamente significativa ($p = 0,025$) analisando todas as coletas. Comparando o ano de 2009 com o período pré-vacina (2004-2005), o "odds ratio" foi 0,3 (IC 95%, 0,12 a 0,74, $p = 0,007$), portanto, a redução na positividade no ano de 2009 foi 70% (IC 95%, 26% a 88%) em relação ao período pré-vacina (Tabela 5).

Tabela 5. Positividade do exame pesquisa de rotavírus nas fezes durante o período do estudo

Período	Pesquisa rotavírus				OR	IC (95%)		Total	p ¹	p ¹
	Positivo		Negativo			Inferior	Superior			
	n	%	n	%						
2004 a 2005	21	22,3	73	77,7	1,00			94	0,025	
2007	14	25,0	42	75,0	1,16	0,53	2,52	56		0,710
2008	25	20,0	100	80,0	0,87	0,45	1,67	125		0,674
2009	7	7,9	82	92,1	0,30	0,12	0,74	89		0,007
Total	67	18,4	297	81,6				364		

¹ p foi obtido através do teste do qui quadrado

A cobertura vacinal da região estudada, segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde, foi 87,9% em 2007, 91,3% em 2008 e 75,2% em 2009.

5 DISCUSSÃO

Analisando a taxa anual de consultas por diarreia aguda no pronto-socorro (Gráfico 1), há uma discreta queda após a introdução da vacina em 2006. Quando se analisa a taxa mensal (Gráfico 3), no período pré-vacina e pós-vacina, observa-se que nos meses de maio e junho a queda na taxa de consultas de pronto-socorro é mais evidente. A análise estatística mostrou uma redução de 6% (IC 95%, 4% a 9%, $p < 0,001$) na taxa de consultas de pronto-socorro no período pós-vacina em comparação com o período pré-vacina (Tabela 2), além disso, nos meses de maio e junho agrupados a redução chegou a 40% (IC 95%, 36% a 44%, $p < 0,001$).

Em relação aos resultados encontrados, Munford et al.⁶ já haviam demonstrado que, na cidade de São Paulo, a detecção do rotavírus é maior nos meses de maio e junho, e, no presente estudo, foram nesses meses que observamos maior redução nas taxas de consulta.

Se considerarmos que os estudos sobre etiologia da diarreia aguda feitos no Brasil mostram que o rotavírus é responsável por 11,9% a 20,8% dos atendimentos por diarreia aguda no pronto-socorro^{7,8,9}, a redução encontrada no presente estudo foi baixa (6%). Se formos comparar com um estudo de impacto no pronto-socorro realizado na Austrália²², onde a redução de diarreia aguda no pronto-socorro foi de 18,3% o resultado do presente estudo permanece baixo.

A eficácia da vacina para diarreia aguda grave por rotavírus foi 84,7% em um estudo com onze países da América Latina e Finlândia¹⁵, e 83,8% para diarreia aguda por rotavírus (todas as gravidades) na Europa²³, enquanto que a eficácia no Brasil (na cidade de Belém do Pará) foi 63,5%.²⁴ A efetividade da vacina nos Estados Unidos da América, em relação à consultas no pronto-socorro por diarreia por rotavírus, foi 78%²⁵. No Brasil, um estudo em Belém do Pará²⁶ mostrou que a efetividade da vacina contra internações por diarreia por rotavírus variou, nos casos leves e moderados (dependendo do grupo controle escolhido),

entre 25,6% e 72,7%, e, um estudo realizado em Aracaju (no estado de Sergipe)²⁷ mostrou que a efetividade da vacina contra diarreia aguda por rotavírus em pacientes de pronto-socorro (todas as gravidades) foi pelo menos 79%.

Levando em conta que a cobertura vacinal foi boa no período de estudo, podemos interpretar que o valor encontrado de redução na taxa de consultas no pronto-socorro por diarreia aguda é baixo em relação ao esperado. Uma possível explicação é que a efetividade da vacina contra casos leves e moderados de diarreia aguda por rotavírus é baixa, como mostrou o estudo de Justino et al.²⁶, e como nas consultas de pronto-socorro há maior incidência de casos leves e moderados, o impacto pode ser menor.

Por outro lado, o estudo de Gurgel et al.²⁷ mostrou que a efetividade da vacina é boa (pelo menos 79%) quando se analisa uma amostra selecionada em um departamento de emergência, ou seja, uma amostra semelhante à utilizada no presente estudo. Portanto, se a efetividade da vacina é boa, a cobertura vacinal é adequada, e o valor de redução na taxa de consultas de pronto-socorro encontrado é 6%, isso indica que o rotavírus deve ser responsável por cerca de 8% das diarreias agudas atendidas no departamento de emergência, e não 12% a 20% como relatado em estudos anteriores. É possível que exista viés de seleção nos estudos anteriores, pois quando se estuda a etiologia de diarreia aguda no pronto-socorro, é necessário colher exame das fezes, e é provável que os pacientes que colheram exame das fezes apresentavam quadros mais graves do que os pacientes que não conseguiram fornecer amostra, fazendo com que a incidência do rotavírus aumentasse.

A taxa anual de internações por diarreia aguda (Gráfico 2) mostrou uma elevação no ano de 2004 seguido de queda com manutenção das taxas de 2005 a 2007. Em 2008 houve nova queda com manutenção da taxa até 2009. Quando se analisa a taxa mensal de internações por doença diarreica aguda no período pré e pós-vacina (Gráfico 4) vemos uma redução mais pronunciada nos meses de março, maio e junho. Comparando-se a taxa de internações por diarreia aguda no período pré e pós-vacina (Tabela 2), nota-se redução de 40% (IC 95%, 22% a

54%, $p < 0,001$) após a introdução da vacina. Nos meses de maio e junho (tabela 3) a redução chegou à 82% (IC 95%, 62% a 92%, $p < 0,001$).

Devido à maior incidência do rotavírus na cidade de São Paulo nos meses de maio e junho⁶, os resultados sugerem ação da vacina na redução das taxas de internação por diarreia aguda nesses meses. A redução na taxa de internações por diarreia aguda no mês de março não deve ser decorrente da introdução da vacina em 2006, já que o rotavírus não é um agente frequentemente detectado nesse período, portanto outros fatores devem estar envolvidos, como por exemplo diarreia aguda por outra etiologia no período pré vacina, que não se manteve nos anos seguintes.

Estima-se que cerca de 40% das internações por diarreia aguda no Brasil sejam decorrentes de infecção pelo rotavírus⁵, e esse foi exatamente o valor encontrado de redução nas internações por diarreia aguda após a introdução da vacina no presente estudo. Os estudos de impacto realizados no Brasil, através dos dados do sistema de registro nacional (Datusus), mostraram redução das internações por diarreia aguda em crianças abaixo de cinco anos de idade: no Brasil, redução de 17% a 21,4%^{16,28}; na região Sul e Sudeste, redução de 35% no ano de 2007²⁹; na região Sudeste, redução de 21%¹⁶; no Estado de São Paulo, redução de 21% a 40%^{17,30}.

No período de pico de infecção por rotavírus (maio e junho), a redução de internações por diarreia aguda após a introdução da vacina foi 82%, sugerindo uma boa efetividade da vacina. Esse resultado é compatível com estudos de eficácia realizados na Europa e América Latina onde a eficácia da vacina contra hospitalizações variou entre 85% a 96%^{15,23}. Um estudo de eficácia da vacina contra hospitalizações realizado em Belém do Pará revelou um valor de 81,2%²⁴. Entretanto, estudos realizados na África e Ásia mostraram eficácia mais baixa, variando de 39,3% a 57,5%³¹⁻³³.

No Brasil os estudos de efetividade da vacina contra hospitalização mostraram valores muito distintos. O estudo de Justino et al.²⁶, realizado em Belém do Pará, mostrou efetividade de 40% a 75,8%, dependendo do grupo

controle escolhido, e o estudo de Ichihara et al.³⁴, realizado em cinco regiões do Brasil, apresentou uma efetividade de 76%.

Na cidade de São Paulo, Sáfadi et al.¹¹ mostrou uma redução de 69,2% na positividade da pesquisa de rotavírus nas fezes em pacientes menores de um ano, internados em um hospital privado, após a introdução da vacina contra rotavírus.

Considerando o resultado do presente estudo, junto com os estudos de anteriormente realizados, podemos inferir que a vacina (RV1) apresenta uma boa efetividade contra internações por diarreia aguda por rotavírus na cidade de São Paulo.

Em relação à imunidade de rebanho, o presente estudo não evidenciou redução das consultas de pronto-socorro nos pacientes não vacinados após a introdução da vacina. Além disso, como o número de internações nos pacientes não vacinados foi baixo, gerando um intervalo de confiança muito amplo, não é possível afirmar se houve imunidade de rebanho contra internações nos pacientes estudados. A imunidade de rebanho foi evidenciada em dois estudos: Pollard et al.¹⁸ analisaram vários estudos e compararam o impacto esperado e o impacto encontrado em pacientes com diarreia aguda por todas as causas, e estimaram um efeito de rebanho de 24,9% em pacientes menores de um ano de idade; e Paulke-Korinek et al.¹⁹, observaram uma redução de 22% de infecções por rotavírus no ano de 2009 em pacientes de 32 a 60 meses (não vacinados), em relação aos anos anteriores.

A redução da positividade do exame pesquisa de rotavírus nas fezes foi 70% (IC 95%, 26% a 88%, $p = 0,007$) no ano de 2009, em relação aos anos de 2004 a 2005. Há de se ressaltar que a coleta do exame não foi sistematizada, o número de coletas foi baixo em relação ao número de internações, e o intervalo de confiança do resultado é amplo. Apesar disso, o resultado é consistente com o estudo de Sáfadi et al.¹¹, que mostrou redução de 69,2% nas internações por diarreia aguda por rotavírus em pacientes abaixo de 1 ano de idade após a introdução da vacina em um hospital privado da cidade de São Paulo.

O presente estudo apresenta limitações, pois trata-se de um estudo retrospectivo ecológico que compara populações por períodos semelhantes, mas em épocas distintas. Portanto, fatores como melhoria das condições de saneamento básico e sistema de saúde podem ter interferido nos resultados. Não foi possível saber a situação vacinal das crianças que participaram do estudo, e a informação sobre a situação vacinal teve de ser inferida através dos dados da Secretaria Municipal de Saúde.

6 CONCLUSÕES

Comparando-se o período pré-vacina (2003 a 2005), com o período pós-vacina (2007 a 2009) em crianças menores de cinco anos de idade, atendidas no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, foi observado:

- Redução de 6% nas consultas por diarreia aguda no pronto-socorro.
- Redução de 40% nas internações por diarreia aguda;
- Redução de 40% nas consultas de pronto-socorro e 82% nas internações por diarreia aguda nos meses de maio e junho (pico de infecção pelo rotavírus);
- Redução na positividade do exame pesquisa de rotavírus nas fezes, chegando a 70% de redução em 2009;
- Ausência de efeito de rebanho nas consultas de pronto-socorro por diarreia aguda.

Não foi possível afirmar se houve efeito de rebanho nas internações por doença diarreica aguda.

7 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Media Centre. *Diarrhoeal disease*. Fact sheet no.330. April 2013 [cited 2014 May 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>.
2. World Health Organization. *World Health Statistics 2013*. Geneva; 2013 [cited 2014 May 07]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2013_Full.pdf?ua=1.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Departamento de Informática do SUS. *Informações de saúde (TABNET)* [citado 03 ago. 2010]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>.
4. Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*. 2009;200(Suppl 1):S9-S15.
5. Ramani S, Kang G. Viruses causing childhood diarrhoea in the developing world. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(5):477-82.
6. Munford V, Gilio AE, de Souza EC, Cardoso DM, Cardoso D, Borges AM, et al. Rotavirus gastroenteritis in children in 4 regions in Brazil: a hospital-based surveillance study. *J Infect Dis*. 2009;200(Suppl 1):S106-13.
7. da Rosa e Silva ML, Naveca FG, Pires de Carvalho I. Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(4):215-22.
8. Gomes TA, Rassi V, MacDonald KL, Ramos SR, Trabulsi LR, Vieira MA, et al. Enteropathogens associated with acute diarrheal disease in urban infants in São Paulo, Brazil. *J Infect Dis*. 1991;164(2):331-7.

9. Souza EC, Martinez MB, Taddei CR, Mukai L, Gilio AE, Racz ML, et al. Etiologic profile of acute diarrhea in children in São Paulo. *J Pediatr* (Rio J). 2002;78(1):31-8.
10. Flem ET, Latipov R, Nurmatov ZS, Xue Y, Kasymbekova KT, Rheingans RD. Costs of diarrheal disease and the cost-effectiveness of a rotavirus vaccination program in kyrgyzstan. *J Infect Dis*. 2009;200(Suppl 1):S195-202.
11. Sáfadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):1019-22.
12. Cilli A, Luchs A, Morillo SG, Costa FF, Carmona ReC, Timenetsky MoC. Characterization of rotavirus and norovirus strains: a 6-year study (2004-2009). *J Pediatr* (Rio J). 2011;87(5):445-9.
13. (CDC) CfDCaP. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(43):1007.
14. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23-33.
15. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11-22.
16. do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med*. 2011;8(4):e1001024.
17. Fernandes EG, Sato HK, Leshem E, Flannery B, Konstantyner TC, Veras MA, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations in São Paulo State, Brazil. *Vaccine*. 2014;32(27):3402-8.

18. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2015;33(32):3795-800.
19. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29(15):2791-6.
20. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):763-8.
21. Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines - balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*. 2014;370(6):568-70.
22. Davey HM, Muscatello DJ, Wood JG, Snelling TL, Ferson MJ, Macartney KK. Impact of high coverage of monovalent human rotavirus vaccine on Emergency Department presentations for rotavirus gastroenteritis. *Vaccine*. 2015;33(14):1726-30.
23. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9601):1757-63.
24. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, Justino MC, Rubio P, Gabbay YB, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):217-24.
25. Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):13-20.

26. Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JD, Abreu E, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):396-401.
27. Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, Oliveira DM, Fontes PB, Barros VF, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1970-5.
28. Gurgel RQ, Ilozue C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SM, Cuevas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Health.* 2011;16(9):1180-4.
29. Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):673-5.
30. Teles E, Moscovici L, Monteiro RA, Alves D, Laprega MR, Bellissimo-Rodrigues F. The effectiveness of a rotavirus vaccine in preventing hospitalizations and deaths presumably due to acute infectious diarrhea in Brazilian children: a quasi-experimental study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(2):129-35.
31. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med.* 2010;362(4):289-98.
32. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9741):606-14.

33. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615-23.
34. Ichihara MY, Rodrigues LC, Teles Santos CA, Teixeira MaG, De Jesus SR, Alvim De Matos SM, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine*. 2014;32(23):2740-7.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Resumo de artigos sobre eficácia, efetividade e impacto da vacina contra rotavírus nas consultas de pronto-socorro em crianças abaixo de cinco anos de idade (referências no apêndice 3)

Autor^(ref)	Local	Eficácia	IC 95%	Vacina
Araújo EC ⁽¹⁾	Belém (PA)	63,5%	20,8% a 84,4%	RV1
Vesikari T ⁽²⁾	11 países	74%	66,8% a 79,9%	RV5
Vesikari T ⁽³⁾	6 países da Europa	83,8% (< 2 anos)	76,8% a 88,9%	RV1
Armah GE ⁽⁴⁾	África (Gana, Quênia e Mali)	30,5%	16,7% a 42,2%	RV1
Zaman K ⁽⁵⁾	Ásia (Bangladesh e Vietnã)	42,5%	21,1% a 58,4%	RV1

Autor (ref)	Local	Efetividade	IC 95%	Vacina
Gurgel RG ⁽⁶⁾	Aracaju (SE)	79%	NR	RV1
Correia JB ⁽⁷⁾	Recife (PE)	73% (< 1 ano)	36% a 89%	RV1
Payne DC ⁽⁸⁾	Estados Unidos	78%	46% a 91%	RV1
Cortese MM ⁽⁹⁾	Estados Unidos	86% (controle: diarreia não rotavírus)	67% a 94%	RV1
Bar-Zeev N ⁽¹⁰⁾	África (Malawi)	64% (controle: diarreia não rotavírus)	24% a 83%	RV1
Adlhoch C ⁽¹¹⁾	Alemanha	68% (6 a 29 meses)	61% a 71%	RV1/RV5
Castilla J ⁽¹²⁾	Espanha	78%	68% a 85%	RV1/RV5
Payne DC ⁽⁸⁾	Estados Unidos	81%	70% a 84%	RV5
Boom JA ⁽¹³⁾	Estados Unidos	89% (controle: diarreia não rotavírus)	70% a 96%	RV5
Boom JA ⁽¹³⁾	Estados Unidos	85% (controle: infecção respiratória)	55% a 95%	RV5
Staat MA ⁽¹⁴⁾	Estados Unidos	87% (controle: diarreia não rotavírus)	71% a 94%	RV5
Staat MA ⁽¹⁴⁾	Estados Unidos	85% (controle: infecção respiratória)	72% a 91%	RV5
Cortese MM ⁽⁹⁾	Estados Unidos	91% (controle: diarreia não rotavírus)	67% a 98%	RV5

Autor^(ref)	Local	Impacto	IC 95%	Vacina
Davey HM ⁽¹⁵⁾	Austrália	18,3%	11,6% a 25%	RV1
Bawa Z ⁽¹⁶⁾	Inglaterra	33% (< 1 ano) 26% (1 a 4 anos)	NR	RV1
Yen C ⁽¹⁷⁾	El Salvador	48% (2008) 35% (2009) Temporada de infecção pelo rotavírus (jan-jun)	47% a 48% (2008) 34% a 35% (2009)	RV1
Bégué RE ⁽¹⁸⁾	Estados Unidos	23%	18% a 27%	RV5

APÊNDICE 2. Resumo de artigos sobre eficácia, efetividade e impacto da vacina contra rotavírus nas internações de crianças abaixo de cinco anos de idade. (referências no apêndice 3)

Autor^(ref)	Local	Eficácia	IC 95%	Vacina
Ruiz-Palácios GM ⁽¹⁹⁾	11 países da América Latina + Finlândia	85%	69,6% a 93,5%	RV1
Araújo EC ⁽¹⁾	Belém (PA)	81,2%	32,7% a 96,5%	RV1
Justino MC ⁽²⁰⁾	Belém (PA)	72,3% (diarréia grave)	37,5% a 89,1%	RV1
Justino MC ⁽²⁰⁾	Belém (PA)	82% (G9P[8])	38% a 95%	RV1
Vesikari T ⁽³⁾	6 países da Europa	96% (< 2 anos)	83,8% a 99,5%	RV1
Armah GE ⁽⁴⁾	África (Gana, Quênia e Mali)	39,3% (diarréia grave)	19,1% a 54,7%	RV1
Madhi SA ⁽²¹⁾	África (África do Sul e Malawi)	57,5%	7,2% a 80,8%	RV1
Zaman K ⁽⁵⁾	Ásia (Bangladesh e Vietnã)	48,3% (diarréia grave)	22,3% a 66,1%	RV1
Vesikari T ⁽²⁾	11 países	98% (diarréia grave)	88,3% a 100%	RV5

Autor^(ref)	Local	Efetividade	IC 95%	Vacina
Ichihara MY ⁽²²⁾	5 regiões do Brasil	76% (< 2 anos)	44% a 85%	RV1
Justino MC ⁽²³⁾	Belém (PA)	75,8% (controle: comunidade)	58,1% a 86%	RV1
Justino MC ⁽²³⁾	Belém (PA)	40% (controle: internados sem diarréia)	14,2% a 58,1%	RV1
Correia JB ⁽⁷⁾	Recife (PE)	81% (< 1 ano)	47% a 93%	RV1
Patel MM ⁽²⁴⁾	Bolívia	77% (controle: sem diarréia)	65% a 84%	RV1
Patel MM ⁽²⁴⁾	Bolívia	69% (controle: diarréia não rotavírus)	54% a 79%	RV1
Cortese MM ⁽⁹⁾	Estados Unidos	98%	90% a 100%	RV1
Bar-Zeev ⁽¹⁰⁾	África (Malawi)	68% (controle: diarréia não rotavírus)	22% a 87%	RV1
Bar-Zeev ⁽¹⁰⁾	África (Malawi)	68% (controle: comunidade)	23% a 86%	RV1
Adlhoch C ⁽¹¹⁾	Alemanha	80% (6 a 29 meses)	77% a 83%	RV1/RV5
Cortese MM ⁹	Estados Unidos	97%	77% a 100%	RV5
Payne DC ⁽⁸⁾	Estados Unidos	86%	74% a 91%	RV5
Staat MA ⁽¹⁴⁾	Estados Unidos	95% (controle: diarréia não rotavírus)	48% a 99%	RV5
Staat MA ⁽¹⁴⁾	Estados Unidos	82% (controle: infecção respiratória)	50% a 93%	RV5

Autor^(ref)	Local	Impacto	IC 95%	Vacina
Sáfadi MA ⁽²⁵⁾	São Paulo (SP)	69,2% (< 1 ano, positividade do rotavírus)	24,7% a 84,7%	RV1
Fernandes EG ⁽²⁶⁾	Estado de São Paulo	40%	39% a 42%	RV1
Teles E ⁽²⁷⁾	Brasil e Estado de São Paulo	20% (Brasil) 21% (SP)	NR	RV1
do Carmo GM ⁽²⁸⁾	Brasil e Sudeste	17% (Brasil) 21% (SE)	5% a 27% (Brasil) 3% a 36% (SE)	RV1
Lanzieri TM ⁽²⁹⁾	Sul + Sudeste	35% (2007, 1 a 4 anos)	NR	RV1
Gurgel RQ ⁽³⁰⁾	Brasil	21,4%	NR	RV1
Quintanar-Solares M ⁽³¹⁾	México	40% (2009)	NR	RV1
Yen C ⁽³²⁾	México	95% (G9P[4], < 2 anos)	16% a 100%	RV1
Molto Y ⁽³³⁾	Panamá	37% (2008)	NR	RV1
Msimang VM ⁽³⁴⁾	África do Sul	32% (2010) 33% (2011)	NR	RV1
Zlamy M ⁽³⁵⁾	Áustria	87,8% (diarreia por rotavírus, < 1 ano)	NR	RV1/RV5
Paulke-Korinek M ⁽³⁶⁾	Áustria	73,6% (diarreia por rotavírus, 90 dias a 20 meses)	NR	RV1/RV5
Payne DC ⁽³⁷⁾	Estados Unidos	87,8% (diarreia por rotavírus, < 3 anos, 2009)	NR	RV1/RV5
Chang HG ⁽³⁸⁾	Estados Unidos	36% a 45% (< 5 anos)	NR	RV1/RV5
Bégué RE ⁽¹⁸⁾	Estados Unidos	50%	38% a 61%	RV5

APÊNDICE 3. Referências dos resumos

1. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, Justino MC, Rubio P, Gabbay YB, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* (Rio J). 2007;83(3):217-24.
2. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23-33.
3. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370(9601):1757-63.
4. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):606-14.
5. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9741):615-23.
6. Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SC, Oliveira DM, Fontes PB, Barros VF, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1970-5.
7. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010;201(3):363-9.
8. Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):13-20.
9. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2013;132(1):e25-33.
10. Bar-Zeev N, Kapanda L, Tate JE, Jere KC, Iturriza-Gomara M, Nakagomi O, et al. Effectiveness of a monovalent rotavirus vaccine in infants in Malawi after programmatic roll-out: an observational and case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):422-8.
11. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):e82-9.
12. Castilla J, Beristain X, Martínez-Artola V, Navascués A, García Cenoz M, Alvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*. 2012;30(3):539-43.
13. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010;125(2):e199-207.
14. Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. 2011;128(2):e267-75.

15. Davey HM, Muscatello DJ, Wood JG, Snelling TL, Ferson MJ, Macartney KK. Impact of high coverage of monovalent human rotavirus vaccine on Emergency Department presentations for rotavirus gastroenteritis. *Vaccine*. 2015;33(14):1726-30.
16. Bawa Z, Elliot AJ, Morbey RA, Ladhani S, Cunliffe NA, O'Brien SJ, et al. Assessing the Likely Impact of a Rotavirus Vaccination Program in England: The Contribution of Syndromic Surveillance. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):77-85.
17. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S6-S10.
18. Bégué RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics*. 2010;126(1):e40-5.
19. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11-22.
20. Justino MC, Araújo EC, van Doorn LJ, Oliveira CS, Gabbay YB, Mascarenhas JD, et al. Oral live attenuated human rotavirus vaccine (Rotarix™) offers sustained high protection against severe G9P[8] rotavirus gastroenteritis during the first two years of life in Brazilian children. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(7):846-53.
21. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362(4):289-98.
22. Ichihara MY, Rodrigues LC, Teles Santos CA, Teixeira MaG, De Jesus SR, Alvim De Matos SM, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: a case-control study. *Vaccine*. 2014;32(23):2740-7.
23. Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, Miranda Y, Mascarenhas JD, Abreu E, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(5):396-401.
24. Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ*. 2013;346:f3726.
25. Sáfiadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):1019-22.
26. Fernandes EG, Sato HK, Leshem E, Flannery B, Konstantyner TC, Veras MA, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations in São Paulo State, Brazil. *Vaccine*. 2014;32(27):3402-8.
27. Teles E, Moscovici L, Monteiro RA, Alves D, Laprega MR, Bellissimo-Rodrigues F. The effectiveness of a rotavirus vaccine in preventing hospitalizations and deaths presumably due to acute infectious diarrhea in Brazilian children: a quasi-experimental study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(2):129-35.
28. do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med*. 2011;8(4):e1001024.
29. Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):673-5.

30. Gurgel RQ, Ilozue C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SM, Cuevas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2011;16(9):1180-4.
31. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S11-5.
32. Yen C, Figueroa JR, Uribe ES, Carmen-Hernández LD, Tate JE, Parashar UD, et al. Monovalent rotavirus vaccine provides protection against an emerging fully heterotypic G9P[4] rotavirus strain in Mexico. *J Infect Dis*. 2011;204(5):783-6.
33. Molto Y, Cortes JE, De Oliveira LH, Mike A, Solis I, Suman O, et al. Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged < 5 Years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S16-20.
34. Msimang VM, Page N, Groome MJ, Moyes J, Cortese MM, Seheri M, et al. Impact of rotavirus vaccine on childhood diarrheal hospitalization after introduction into the South African public immunization program. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1359-64.
35. Zlomy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*. 2013;13:112.
36. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):319-23.
37. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):245-53.
38. Chang HG, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2010;28(3):754-8.