

Camila Cristina Martini Rodrigues

**Impacto da substituição da vacina oral de poliomielite (VOP) pela
vacina inativada de poliomielite (VIP) na ocorrência de
intussuscepção temporalmente associada à vacina de rotavírus**

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

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marli
Christovam Sartori

**São Paulo
2021**

Camila Cristina Martini Rodrigues

**Impacto da substituição da vacina oral de poliomielite (VOP) pela
vacina inativada de poliomielite (VIP) na ocorrência de
intussuscepção temporalmente associada à vacina de rotavírus**

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

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marli
Christovam Sartori

**São Paulo
2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Camila Cristina Martini
Impacto da substituição da vacina oral de
poliomielite (VOP) pela vacina inativada de
poliomielite (VIP) na ocorrência de intussuscepção
temporalmente associada à vacina de rotavírus /
Camila Cristina Martini Rodrigues. -- São Paulo,
2021.

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

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Descritores: 1.Vacinas contra rotavírus
2.Intussuscepção 3.Vacinas contra polivírus 4.Vacina
antipólio de vírus inativado

USP/FM/DBD-266/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Para meu esposo Mauricio
e nossas filhas Eduarda e Laura,
vocês são a essência
e o sentido da minha vida.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Ana Marli Christovam Sartori, por ser minha grande inspiração, por tantas vezes acolher minhas angústias, nem sempre relacionadas à pesquisa científica, por ter me guiado com tanta maestria na construção deste trabalho, e pela grandeza dos ensinamentos diários de como ser uma médica e professora exemplar.

À Profa. Dra Marta Heloisa Lopes, por também me inspirar e incentivar à pesquisa científica, desde meus dias como complementanda no CRIE-HC, tenho profunda admiração por toda a sua trajetória acadêmica.

Ao colega Dr. Eder Gatti Fernandes, por compartilhar suas ideias e entusiasmo, permitindo que eu desenvolvesse esse trabalho, e por ser sempre disponível para dividir conhecimento e experiência, desde a convivência no Pronto Socorro do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

À Dra Helena Keico Sato, por permitir meu acesso às informações da divisão de imunizações e à equipe do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” que, gentilmente permitiram com que eu passasse longos períodos de consulta às bases de dados.

Aos colegas de trabalho do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, do Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids – SEAP e do Pronto Socorro do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pelo apoio e incentivo à construção deste trabalho.

À Dra Vivian Iida Avelino Silva, por suas contribuições e sugestões no exame de qualificação e grande auxílio na estruturação de parte deste trabalho.

À Profa. Dra. Alicia Matijasevich Manitto, por sua contribuição e sugestões no exame de qualificação.

À Dra Ana Paula Sayuri Sato, por contribuir com sugestões e auxílio em parte das análises estatísticas, sempre extremamente solícita.

Ao Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira, por sua contribuição na estruturação de parte da análise estatística.

À equipe do Instituto de Matemática e Estatística – IME, Paulo Piva dos Santos, Renato Yoshio Eguti e os professores doutores Antonio Carlos Pedroso de Lima e Gisela Tunes da Silva, por todo o apoio, dedicação e cuidado com que auxiliaram e conduziram a análise estatística.

Ao amigo querido Daniel Cavarette Dziabas, por me conhecer tão bem, dividir nossos sonhos e planos de vida, e por ser meu ombro amigo nos longos dias em que ficava escrevendo a dissertação no consultório.

Aos meus amados pais Evandro Luis Linhari Rodrigues e Silvia Cristina Martini que jamais mediram esforços para que eu pudesse me desenvolver e aflorar como estudante, desde muito nova me espelhando em seus exemplos de vida acadêmica. Obrigada por dedicarem toda a vida à nossa família.

À minha amada irmã Marília Caroline Martini Rodrigues, para quem sempre fui um exemplo e por quem sempre me esforcei para ser uma pessoa melhor. Espero que minhas filhas possam compartilhar um amor de irmãs como o nosso, do qual tenho muito orgulho.

Aos meus avós Geni Guerreiro Martini, Luiz Martini, Leontina Octavia Linhari Rodrigues (*in memoriam*) e Luiz Rodrigues (*in memoriam*), por todo o amor e inspiração de vidas.

Aos meus familiares e amigos que, mesmo distantes, sempre estiveram presentes na torcida e nas conquistas da minha vida.

Ao meu amado esposo Mauricio, por ser meu primeiro e maior incentivador, em todas as áreas da minha vida, por viver a vida pela nossa família e, mais recentemente, embarcar comigo nesse maravilhoso mundo da vida com filhos.

Às nossas filhas, Eduarda e Laura, por quem acordamos todos os dias e para quem nos esforçamos para sermos melhores pessoas. Obrigada por permitirem esse vínculo tão abençoado.

À Deus, por permitir minha vida e meus sonhos.

Rodrigues CCM. *Impacto da substituição da vacina oral de poliomielite (VOP) pela vacina inativada de poliomielite (VIP) na ocorrência de intussuscepção temporalmente associada à vacina rotavírus* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

A vacina oral de rotavírus humano (VORH) foi introduzida no calendário infantil do Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro em 2006, com importante redução das hospitalizações de crianças menores de cinco anos por diarreia. Embora seguras, as vacinas de rotavírus disponíveis (monovalente humana [VORH] e pentavalente humana-bovina) foram associadas a risco aumentado de intussuscepção intestinal. No Brasil, foi identificado risco aumentado de intussuscepção após a segunda dose da VORH, enquanto, em outros países, foi relatado maior risco após a primeira dose. Foi levantada a hipótese de que o aumento de intussuscepção após a segunda dose da VORH poderia estar associado ao uso concomitante da vacina oral poliomielite (VOP), que resulta em menor replicação intestinal da VORH. Em 2012, o PNI modificou o calendário vacinal, com incorporação da vacina inativada poliomielite (VIP) nas duas primeiras doses, criando oportunidade para estudo do tema. Os objetivos deste estudo foram analisar o impacto das vacinas de poliomielite (VOP ou VIP) na ocorrência de intussuscepção associada à VORH em crianças menores de um ano. Estudo retrospectivo de série de casos de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano, residentes no Estado de São Paulo, notificados à Vigilância, no período de março/2006 a dezembro/2017. Os dados foram coletados nos Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), Sistema de Vigilância Sentinela de Intussuscepção Intestinal (SVSII), e Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS). O período de março de 2006 a junho de 2012 foi definido como período VOP e o período de outubro de 2012 a dezembro de 2017 como período VIP. Os meses de junho a setembro de 2012 foram considerados de transição e excluídos da análise. Para avaliar o impacto das vacinas de pólio na ocorrência de intussuscepção associada a VORH, foi realizada análise de série de casos autocontrolados com exposição dependente do evento. Foi adotado nível de significância de 5%. Foram identificadas 325 notificações de intussuscepção nos sistemas de vigilância e 1.057 hospitalizações de crianças menores

de um ano por intussuscepção no SUS, no período estudado. A análise estatística considerou 221 casos notificados que ocorreram até 60 dias após a vacinação. Em todo o período, foi observado maior risco de intussuscepção na primeira semana após a vacinação tanto para a primeira dose (Taxa de Notificação Relativa [TNR]=4,3, IC95% 2,85-6,48, $p<0,001$) como para a segunda (TNR=4,17, IC95% 2,73-6,39; $p<0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa na TNR de intussuscepção, conforme a dose da VORH e período (VOP ou VIP), nos primeiros 7 e 21 dias pós-vacinação ($p=0,67$ e $p=0,8$, respectivamente). Como conclusões, foi observado maior risco de intussuscepção nos primeiros sete dias após a VORH, coincidindo com o pico de replicação intestinal da VORH, como previamente descrito. Não foi observada diferença na ocorrência de intussuscepção de acordo com a dose da VORH e a vacina de pólio administrada (VOP ou VIP). A diferença entre os números de notificações e hospitalizações por intussuscepção em menores de um ano no estado sugere importante subnotificação e baixa sensibilidade dos sistemas de vigilância de intussuscepção (SI-EAPV e SVSII).

Descritores: Vacinas contra rotavírus; Intussuscepção; Vacinas contra poliovírus; Vacina antipólio de vírus inativado.

Rodrigues CCM. *Impact of replacing oral polio vaccine (OPV) by inactivated polio vaccine (IPV) on the occurrence of intussusception temporally associated with rotavirus vaccine* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

The oral human rotavirus vaccine (OHRV) was introduced in the children's immunization schedule of the Brazilian National Immunization Program (PNI), in 2006, leading to a significant reduction in diarrhea hospitalizations of under-five children. Although safe, the two available rotavirus vaccines (oral human monovalent [OHRV] and human-bovine pentavalent) were associated with increased risk of intestinal intussusception. In Brazil, the increased risk of intussusception was identified after the second OHRV dose, whereas in other countries, higher risk was reported after the first dose. It was hypothesized that the occurrence of intussusception after the second vaccine dose could be due to the concomitant use of oral poliovirus vaccine (OPV), which results in lower OHRV intestinal replication. In 2012, the national children's vaccination schedule was modified, incorporating the inactivated polio vaccine (IPV) in the first two doses, creating an opportunity to study the subject. The objectives of this study were analyzing the impact of polio vaccines (OPV or IPV) on the occurrence of intussusception associated with OHRV. This is a retrospective case series of intestinal intussusception in under-one children living in São Paulo State, based on surveillance system, from March 2006 to December 2017. Data were collected from the Information System of Adverse Events Post-Vaccination (SI-EAPV), Sentinel Surveillance System of Intestinal Intussusception (SVSII), and SUS Hospital Information System (SIH-SUS). The period from March 2006 to June 2012 was defined as the OPV period and the period from October 2012 to December 2017 as the IPV period. The months from June to September 2012 were considered transitional and excluded from the analysis. To assess the impact of polio vaccines on the occurrence of OHRV-associated intussusception, a self-controlled case series analysis with event-dependent exposure was performed. A significance level of 5% was adopted. We identified 325 cases of intussusception in under-one children reported to the surveillance systems and 1,057 hospitalizations for intussusception in the SUS during the study period. The statistical analysis considered 221 reported cases that occurred up to 60 days after vaccination. Throughout the period, a higher risk of intussusception was observed in the

first week after vaccination for both the first (Relative Reporting Rate [RRR]=4.3, 95%CI 2.85-6.48, $p<0.001$) and second doses (RRR=4.17, 95%CI 2.73-6.39; $p<0.001$). There was no statistically significant difference in the RRR of intussusception according to the dose of VORH, in the OPV and IPV periods, in both the first 7 and 21 days after vaccination ($p=0.67$ and $p=0.8$, respectively). As conclusions: increased risk of intussusception was observed in the first seven days after OHRV, coinciding with the peak of intestinal OHRV replication, as previously described. There was no difference in the occurrence of intussusception according to the OHRV dose and the polio vaccine administered (OPV or IPV). The large difference between the numbers of notifications and hospitalizations for intussusception in under-one children in the state suggests significant underreporting and low sensitivity of the intussusception surveillance systems (SI-EAPV and SVSII).

Descriptors: Rotavirus vaccine; Intussusception; Poliovirus vaccines; Poliovirus vaccine, inactivated.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Números absolutos e taxas anuais (/ 100.000 nascidos vivos) de notificação e hospitalização por intussuscepção em menores de um ano de idade, Estado de São Paulo, 2006-2017.....	55
Tabela 2 – Características epidemiológicas e clínicas dos casos notificados de intussuscepção em crianças de 6 semanas a 11 meses e 29 dias de idade. Estado de São Paulo, Brasil, 2006 a 2017.....	59
Tabela 3 – Sintomas relatados nos casos notificados de intussuscepção em crianças menores de um ano de idade. Estado de São Paulo, Brasil, 2006 a 2017.....	61
Tabela 4 – Distribuição dos 221 casos notificados de intussuscepção em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias ocorridos nos primeiros 60 dias após a vacinação de rotavírus, segundo a dose da vacina de rotavírus e a vacina de pólio administrada concomitantemente. Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017.....	64
Tabela 5 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam vacina rotavírus concomitantemente com a VOP, considerando período de risco de sete dias após a vacinação de rotavírus em relação ao período controle (31-60 dias após vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006-06/2012.....	68
Tabela 6 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam vacina rotavírus concomitantemente com a vacina VIP, considerando período de risco de sete dias após a vacinação de rotavírus em relação ao período controle (31-60 dias após vacinação). Estado de São Paulo, 10/2012-12/2017.....	69
Tabela 7 – Comparação das taxas de notificação relativas de intussuscepção nos períodos de risco em relação ao período controle, nos períodos VIP e VOP, obtidos nos modelos de séries de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento. Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017.....	70
Tabela 8 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para as taxas de notificação relativas de intussuscepção intestinal	

em crianças que receberam a vacina rotavírus concomitantemente com qualquer uma das vacinas de pólio (VOP ou VIP), considerando período de risco de sete dias após vacinação em relação ao período controle (31-60 dias após a vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017	71
Tabela 9 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam a vacina rotavírus concomitantemente com a VOP, considerando período de risco de 21 dias após a vacinação, em relação ao período controle (31-60 dias após a vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006-06/2012	72
Tabela 10 – Modelo de série de casos autocontrolados SCCS com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam a vacina rotavírus concomitantemente com a VIP, considerando período de risco de 21 dias após a vacinação em relação ao período controle (31-60 dias após vacinação). Estado de São Paulo, 10/2012-12/2017	73
Tabela 11 – Comparação das taxas de notificação relativas de intussuscepção nos períodos de risco em relação ao período controle, nos períodos VIP e VOP, obtidos nos modelos de séries de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento. Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017.....	74
Tabela 12 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para as taxas de notificação relativas de intussuscepção intestinal em crianças que receberam vacina de rotavírus concomitantemente com qualquer vacina de pólio (VOP ou VIP), considerando período de risco de 21 dias após vacinação em relação ao período controle (31-60 dias após a vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017.	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Linha do tempo dos eventos associados à vacinação de rotavírus e pólio e à vigilância de invaginação intestinal, São Paulo, 2006-2017	41
Figura 2 – Representação da linha de tempo para os possíveis casos de ocorrência de intussuscepção nos períodos de risco e controle após a primeira e segunda dose da vacina de rotavírus	48
Figura 3 – Fluxograma dos casos notificados de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano de idade, de acordo com o antecedente de vacinação de rotavírus. Estado de São Paulo, 2006-2017	53
Figura 4 – Taxas anuais de notificação e hospitalização por intussuscepção em crianças menores de um ano, Estado de São Paulo, 2006-2017.	56
Figura 5 – Distribuição etária dos casos notificados de intussuscepção em crianças de 6 semanas a 11 meses e 29 dias (N= 325). Estado de São Paulo, março de 2006-2017.	57
Figura 6 – Distribuição etária das hospitalizações de crianças menores de um ano por intussuscepção, no SUS (N= 1057). Estado de São Paulo, março de 2006-2017.	57
Figura 7 – Tendência das taxas de notificação de intussuscepção de acordo com a dose da vacina rotavírus, no estado de São Paulo, 2006 a 2017.....	63
Figura 8 – Curvas das taxas de notificação de intussuscepção em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias, que ocorreram nos primeiros sessenta dias após a vacinação de rotavírus no Estado de São Paulo, de 2006 a 2017 (vermelho) e de incidência de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano de idade, não vacinadas para rotavírus, nos EUA (preto) (53).....	65
Figura 9 – Gráfico de barras dos casos notificados de intussuscepção intestinal ocorridos até 60 dias após a primeira dose da vacina rotavírus, conforme a idade no momento de ocorrência dos sintomas	66
Figura 10 – Gráfico de barras de casos notificados de intussuscepção intestinal ocorridos até 60 dias após a segunda dose da vacina de rotavírus conforme a idade no momento de ocorrência dos sintomas	67

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Rotavírus	19
1.2 Intussuscepção intestinal	21
1.3 A vacina tetravalente de rotavírus com recombinação genética símio e humano (RRV-TV) – RotaShield®	22
1.4 Vacinas atuais	23
1.5 Dados de segurança dos programas de vacinação de rotavírus.....	27
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivos gerais	35
3.2 Objetivos específicos	35
4. MÉTODOS	37
4.1 Tipo do estudo	37
4.2 População do estudo.....	37
4.3 Período do Estudo	37
4.4 Fontes de informação.....	38
4.4.1 Sistemas de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação e Vigilância Sentinela de Intussuscepção Intestinal.....	39
4.4.2 Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)	42
4.5 Definições	43
4.6 Procedimento de identificação dos casos notificados	44
4.7 Variáveis de interesse do estudo	45
4.8 Análise estatística.....	46
4.9 Aspectos Éticos	50
5. Resultados	52
6. Discussão	77
7. Conclusões	86
8. Referências bibliográficas	89

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Antes da introdução das vacinas de rotavírus no calendário de imunização infantil de rotina, a infecção por rotavírus era a principal responsável pelas internações por diarreia aguda em crianças menores de cinco anos, frequentemente causando desidratação grave e, ocasionalmente, óbito. A maioria dos óbitos (80%) ocorriam em países asiáticos e da África Subsaariana (1). Em países de baixa e média renda, a média de idade de ocorrência dos casos era entre seis e nove meses, sendo que em países desenvolvidos, era verificada ocorrência mais tardia, entre dois e cinco anos.

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2008, aproximadamente 453.000 (420.000-494.000) mortes foram atribuídas a gastroenterite aguda por rotavírus, correspondendo a 5% das mortes infantis (2). Dados do período de 1986 a 2000, época em que as vacinas de rotavírus não eram disponíveis, apontam para mais de 2 milhões de crianças hospitalizadas anualmente, em todo o mundo (2). Em 2012, a América Latina e o Caribe estimaram que, em crianças menores de cinco anos, na ausência de vacinação, a infecção seria responsável por 229.656 hospitalizações e 6.302 mortes anuais (1). Em 2017, três países (Nigéria, e República Democrática do Congo, que ainda não haviam introduzido a vacina, e Índia, que havia iniciado, em 2016, um programa de vacinação escalonado, porém ainda sem cobertura nacional) foram responsáveis por 50% das 185.300 mortes atribuídas à infecção pelo rotavírus (3).

No Brasil, em 2004, 259.669 crianças menores de cinco anos foram hospitalizadas, por diarreia, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 37,8% no primeiro ano de vida. A frequência de detecção de rotavírus entre os hospitalizados variou, em diferentes estudos nacionais, de 15% a 36,7% levando a uma estimativa de 92.453 internações e 850 mortes por rotavírus, anualmente, no país, antes da introdução da vacina rotavírus no calendário de vacinação infantil do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (4).

Segundo uma revisão da literatura recente, com 105 artigos provenientes de 49 países, a introdução das vacinas de rotavírus na imunização infantil de rotina modificou

profundamente este cenário, com redução de 59% das hospitalizações por rotavírus, 36% das hospitalizações por diarreia aguda de todas as causas e 36% das mortes por diarreia. As reduções foram mais expressivas nos países com maiores coberturas vacinais e menores taxas de mortalidade infantil (5).

No Brasil, a vacina monovalente rotavírus humano foi introduzida no calendário de imunização infantil do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em março de 2006, tendo sido estipulada meta de cobertura de 90% (6). As coberturas vacinais aumentaram rapidamente, alcançando 92% para a segunda dose, em 2011, e permanecendo em patamares próximos à meta, com exceção do ano de 2012, com 64,87% (Anexo 1).

Após a introdução da vacinação de rotavírus no calendário de imunização infantil do PNI houve importante redução do número de internações e óbitos por diarreias (de todas as causas) em crianças menores de cinco anos, de 21% já nos primeiros três anos (7). O impacto da vacinação de rotavírus nas hospitalizações por gastroenterite aguda no Estado de São Paulo foi avaliado por Fernandes e colaboradores (2014), apontando redução de 40% nas taxas anuais de hospitalizações por diarreia em menores de cinco anos, além de economia de US\$2 milhões por ano (8). O impacto da vacinação foi avaliado de acordo com características socioeconômicas dos municípios paulistas. O Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS) categoriza os municípios em cinco níveis (mais alto, alto, intermediário, baixo e mais baixo), de acordo com renda e indicadores sociais (expectativa de vida e nível educacional). Apesar da redução nas taxas anuais de hospitalização ter sido observada em todas as categorias do IPRS, o maior impacto ocorreu nos municípios com IPRS intermediário, baixo e mais baixo, demonstrando redução da iniquidade (8).

No início de 2017, o Brasil completou uma década de vacinação de rotavírus no PNI. Um estudo retrospectivo, que utilizou dados da vigilância laboratorial do rotavírus, avaliou 16.185 crianças com doenças diarreicas, comparando os períodos pré- e pós-vacinação. Houve significativa redução na frequência de infecção por rotavírus principalmente entre crianças de 4 a 11 meses (33,3% no período pré- e 16,3% no período pós-vacinação; $p < 0,001$; e de 12 a 24 meses (28,2% no período pré- e 22,2% no pós-vacinação; $p < 0,001$) (9).

1.1 Rotavírus

A maior propriedade antigênica dos rotavírus está em suas proteínas capsídicas, o que permite sua classificação em grupo, subgrupo e sorotipo. Das 12 proteínas do rotavírus, seis são estruturais e denominadas VP1-VP4, VP6 e VP7 e as outras seis se caracterizam como não estruturais (NSP1-NSP6) (10). Há oito grandes grupos (A-H) associados à infecção no homem, outros mamíferos e aves. Os representantes dos grupos A, B, C e H tem sido associados à doença em humanos, sendo o grupo A o mais amplamente disperso (10, 11). O antígeno do capsídeo interno VP6 pode ser detectado na maioria dos testes sorológicos e permite a classificação nos subgrupos I, II, I+II, não I e não II. A reação antigênica à glicoproteína VP7, do capsídeo externo, possibilita a classificação em sorotipo G, enquanto a reação à proteína VP4, também do capsídeo externo, permite a classificação em sorotipo P. As duas últimas classificações juntas formam a classificação sorotípica binária G e P (10, 12). Em humanos, foram identificados pelo menos 27 sorotipos G e 37 sorotipos P. Os sorotipos G (associado à VP7) mais comuns, no mundo, são G1, G2, G3, G4, G9 e G12; e os sorotipos P (associados à VP4, ou genótipos) mais comuns são P1A[8], P1B[4] e P2[6] (11). Como o rotavírus tem genoma segmentado, recombinação do material genético (*reassortment*) pode resultar em múltiplas combinações de G e P. Mais de 60 combinações foram identificadas no homem, porém cinco (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8]) são responsáveis por 80-90% das diarreias em crianças (12).

Em relação à prevalência dos sorotipos por regiões, uma revisão sistemática e metanálise abrangendo o período de 1990 a 2009 revelou que os tipos G1P[8], G2P[4] e G9P[8] predominam na região da América Latina e Caribe, onde a emergência de G9 e G12 teve destaque. A distribuição de sorotipos pode variar em diferentes regiões e, em uma mesma região, ao longo do tempo (10, 12). Especificamente no Brasil, uma análise retrospectiva de 21 anos, em que se estabeleceu um período pré-vacinação de rotavírus (1996 a 2005) e um pós-vacinação (2006 a 2017), identificou diminuição da circulação de P[8] e surgimento de G2P[4] em 2005, e posteriormente na era pós-vacina, disseminação de G12P[8] em 2014-2015 e de G3P[8], em 2017 (9).

Durante o primeiro episódio de infecção por rotavírus, há intensa eliminação viral pelas fezes e vômitos, por vários dias, sendo as principais vias de transmissão fecal-oral direta ou indireta, através de fômites (2).

O principal sítio de replicação do rotavírus é o intestino delgado, onde as células epiteliais maduras que revestem as microvilosidades intestinais são infectadas, havendo, então, importante redução da capacidade absorptiva, desencadeando diarreia. O período de incubação habitual é pequeno (1 a 3 dias) e o espectro clínico varia desde infecção oligossintomática até diarreia intensa, com febre, vômitos, distúrbios hidroeletrólíticos, desidratação, choque e óbito (2).

O tratamento baseia-se na reidratação vigorosa, reposição de eletrólitos e suporte clínico, à semelhança de outros quadros diarreicos da infância. Medidas adicionais como a manutenção do aleitamento materno e oferta de alimentos são aspectos relevantes na condução dos casos (2).

Os mecanismos envolvidos na resposta imune à infecção não são completamente elucidados, porém há consenso em relação ao papel das proteínas VP7 e VP4 como principais indutoras da produção de anticorpos neutralizantes. De forma geral, a imunidade humoral, representada principalmente por IgA e IgG, é dirigida às proteínas VP7, VP4, VP6 e NSP4, com destaque para a imunidade intestinal, particularmente dependente de IgA secretora específica (10).

A resposta imune durante uma infecção por rotavírus pode se apresentar tanto homotípica (sorotipo-específica) quanto heterotípica, havendo resposta de anticorpos com proteção cruzada para outros sorotipos (10). Um trabalho mexicano, que monitorou 200 crianças desde o nascimento até 2 anos de idade, identificou 316 infecções por rotavírus, 52% destas manifestando-se como primeiro episódio e 48%, reinfecções. Crianças com 1, 2 ou 3 infecções prévias tiveram risco progressivamente menor de novas infecções {RR ajustado = 0,62 (IC95% 0,5 – 0,83); 0,4 (IC95% 0,28 – 0,59); 0,34 (IC95% 0,17 – 0,67); respectivamente}. Além disso, infecções subsequentes foram significativamente menos graves do que a primo-infecção ($p=0,002$) (13).

1.2 Intussuscepção intestinal

A intussuscepção intestinal é uma condição rara, em que há invaginação de um segmento do intestino em outro, mais proximal. Em crianças, é a causa mais comum de obstrução intestinal e o achado mais frequente é a invaginação do íleo através da válvula ileocecal, até o ceco (14). Habitualmente, 60 a 70% dos casos diagnosticados em crianças ocorrem antes de um ano de idade, com pico de incidência entre 4 e 10 meses de idade, e incidência média de 74 casos por 100.000 crianças menores de um ano de idade, havendo variações regionais (incidência de 328 casos / 100.000 em algumas regiões da Ásia) (14-16).

Vários fatores estão associados à ocorrência de intussuscepção, como agentes infecciosos (enterite bacteriana, parasitoses intestinais e infecção por adenovírus, por exemplo), predisposição genética e deformidades do trato intestinal, como pólipos intestinais, lipomas, além de displasia intestinal neuronal, doença celíaca ou Chron (15, 16). Ainda que a causa idiopática seja a principal responsável pela invaginação intestinal, a motilidade intestinal aumentada durante uma infecção viral sempre esteve presente como provável fator associado (17).

Um estudo de série de casos autocontrolados, retrospectivo, conduzido a partir de duas bases de dados norte-americanos, avaliou risco para intussuscepção após episódios de gastroenterite por rotavírus em 12.704 crianças menores de um ano. A análise sugeriu associação temporal entre episódio de gastroenterite por rotavírus e intussuscepção, com intervalo de risco relativo (IRR) de 79,6 (IC95% 38,6 – 164,4) nos primeiros sete dias após a gastroenterite e 25,5 (IC95% 13,2 – 49,2) para os primeiros 21 dias (16). O IRR foi calculado através da razão das incidências de intussuscepção no período de risco e no período controle, definido como o período do nascimento até 1 ano de idade, excluindo o intervalo dos primeiros 21 dias após a vacinação. Entretanto, é importante ressaltar que o estudo não avaliou outros fatores de risco que poderiam estar associados à ocorrência de intussuscepção (16). Esses achados são consistentes com dados previamente publicados por Restivo e colaboradores, que conduziram um estudo caso-controle com 315 crianças italianas, menores de 59 meses, e identificaram como

principais fatores de risco para intussuscepção: antecedente de gastroenterite nos últimos 30 dias (OR= 11,55, IC95% 3,23 – 41,23, $p<0,001$), uso de antibióticos nos últimos 30 dias (OR= 3,09, IC95% 1,17 – 8,12, $p=0,009$) e aumento da idade (OR= 1,49, IC95% 1,1 – 2,02, $p=0,002$) (18).

O diagnóstico de intussuscepção é feito, na maioria dos casos, por exames de imagem como ultrassonografia e enema contrastado. O tratamento pode ser cirúrgico, dependendo da gravidade do quadro e do tempo para o diagnóstico. Caso não seja diagnosticada e tratada corretamente, pode haver isquemia com necrose intestinal, perfuração e óbito (19).

1.3 A vacina tetravalente de rotavírus com recombinação genética símio e humano (RRV-TV) – RotaShield®

Em agosto de 1998, nos Estados Unidos, foi licenciada uma vacina oral de rotavírus vivos atenuados constituída por cepa de rotavírus MMU 18006, do sorotipo P5G3, isolada de macaco rhesus (RRV), junto com três cepas virais geneticamente alteradas, recombinadas símio-humanas (RRV-G1, RRV-G2 e RRV-G4), produzida pela Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics. O esquema vacinal era de três doses aos dois, quatro e seis meses de idade (20).

Os ensaios clínicos da RRV-TV evidenciaram redução de pelo menos 50% dos casos de diarreia por rotavírus e de praticamente 100% das internações. A vacina foi descrita como bem tolerada, com poucos efeitos colaterais, dentre eles febre, perda de apetite, irritabilidade e diminuição de atividade (20). Foram identificados cinco casos de intussuscepção (em 10.054 que receberam a vacina) que ocorreram após a segunda ou terceira dose da RRV-TV, em crianças de 4 a 7 meses de idade. Entretanto, ao comparar os casos de intussuscepção no grupo vacinado com o grupo controle, não houve diferença estatisticamente significativa. Considerando que as taxas de intussuscepção haviam sido semelhantes à da população, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do Centers of Disease Control (CDC), dos EUA, recomendou a introdução da

vacina na rotina com vigilância de intussuscepção intestinal (2, 21).

A vacina foi introduzida na imunização infantil de rotina nos EUA e após a notificação espontânea de 15 casos de intussuscepção em crianças que haviam recebido a vacina RRV-TV, ao Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação norte-americano (Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS), até 7 de julho de 1999, o ACIP suspendeu a vacinação com RRV-TV até que novos estudos de segurança fossem desenvolvidos. A maioria (87%) dos casos notificados ocorreu em até sete dias após a primeira dose da vacina (14, 22).

Foi, então, desenvolvido um estudo caso-controle nacional que identificou risco elevado de intussuscepção, principalmente entre três e 14 dias após qualquer uma das doses da vacina com odds ratio (OR) ajustado (de acordo com sexo, raça, nível educacional materno, tipo de seguro-saúde, tipo de leite ou fórmula, além de momento de primeira ingestão de alimento sólido) de 10,6 (IC95%, 5,7-19,6) (23). Análises posteriores concluíram que o risco de intussuscepção após a vacinação com RRV-TV era de 1 caso para cada 10.000 crianças vacinadas (variando de 1 para 5.000 a 12.000). Além disso, considerou-se que poderia haver interferência da idade da criança no momento da vacinação. Assim, uma nova análise evidenciou que o “catch-up” vacinal, realizado no primeiro ano após a introdução da vacina, no qual a vacinação foi estendida para crianças de até seis meses, contribuiu desproporcionalmente para a ocorrência de intussuscepção. Aproximadamente 80% dos casos de intussuscepção ocorreram nos 38% vacinados após os três meses de idade (14).

1.4 Vacinas atuais

Após a suspensão da comercialização da RRV-TV, outras vacinas foram desenvolvidas e somente comercializadas após grandes ensaios clínicos de fase 3, desenhados para avaliar a segurança das mesmas, com tamanho de amostra suficiente para detectar risco de intussuscepção semelhante ao da RRV-TV (14). Duas novas vacinas – uma vacina monovalente de rotavírus humano atenuado (VORH, constituída

pelo sorotipo G1P[8]) e uma vacina pentavalente rotavírus humano/bovino (RV5, constituída pelos sorotipos humanos G1, G2, G3, G4 com P[5] da cepa bovina e G6 bovino com P[8] humano) – foram licenciadas em 2006, após avaliações em países desenvolvidos, e de baixa e média renda, tanto na Europa quanto nas Américas (14).

O ensaio clínico da RV5 foi desenvolvido em 11 países distribuídos entre Europa e Estados Unidos, envolvendo 68.038 crianças. O risco de intussuscepção nos 42 dias após as três doses da vacina não foi estatisticamente significativo (RR=1,6, IC95%, 0,4-6,4). Tal resultado foi mantido durante o seguimento de um ano (RR=0,8, IC95%, 0,3-1,8) (14).

Os ensaios clínicos da VORH foram conduzidos em 11 países da América Latina e Finlândia, envolvendo 63.225 crianças saudáveis. O risco relativo de intussuscepção nos 31 dias após qualquer uma das doses da vacina foi de 0,85 (IC95%, 0,3-2,42), também não estatisticamente significativo. Durante todo o acompanhamento do estudo de, em média, 100 dias de observação após a primeira dose, o resultado foi mantido, sendo estabelecido um RR= 0,56 (IC95%, 0,25-1,24) (14).

Os resultados desses ensaios clínicos evidenciaram eficácia de 90-100% para prevenção de quadros graves de infecção por rotavírus, além de eficácia de 74-85%, quando avaliada qualquer gravidade (2). Em 2007, o Grupo de Especialistas Assessor de Vacinação (SAGE) da OMS recomendou o uso das vacinas rotavírus, devendo ser mantida vigilância de eventos adversos, em especial de intussuscepção. Inicialmente, a recomendação de introdução da vacina foi prioritária em países com altas taxas de mortalidade infantil e de doença por rotavírus, tendo sido, posteriormente, expandida para recomendação universal (2).

Em 2014, outra vacina monovalente de rotavírus humano atenuado foi licenciada na Índia (Rotavac®, constituída pelo sorotipo G9P[11]). O ensaio clínico desta vacina avaliou 4.532 crianças e identificou 11 casos de intussuscepção, não encontrando diferença de risco entre os grupos vacinados e não vacinados (94 casos de intussuscepção por 100.000 crianças-ano entre os vacinados, com IC95% 41–185 e 71 casos de intussuscepção por 100.000 crianças-ano entre os que receberam placebo, com

IC95% 15–206) (24).

As vacinas atualmente disponíveis são de vírus vivos atenuados, de origem humana e/ou animal, e apresentação oral, de acordo com o laboratório fabricante:

- **Vacina monovalente rotavírus humano (VORH) – Rotarix®** (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) é derivada da cepa humana G1P[8] atenuada. O esquema é de duas doses (aos 2 e 4 meses de idade), sendo que a primeira dose pode ser administrada a partir de 6 semanas até 3 meses e 15 dias (14 semanas). A segunda dose pode ser administrada a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias (2, 25). É a vacina incorporada no calendário vacinal infantil do Programa Nacional de Imunizações (PNI). No Brasil, a vacina está em processo de transferência de tecnologia em parceria da GSK com a BioManguinhos.
- **Vacina pentavalente rotavírus humano/bovino (RV5) – RotaTeq®** (Merck & Co.Inc., West Point, PA, USA), composta de cinco cepas com rearranjo genético de rotavírus de origem humana e bovina (sorotipos G1P[5], G2P[5], G3P[5], G4P[5] e G6P[8]), em esquema de três doses (aos 2, 4 e 6 meses). À semelhança da VORH, a primeira dose deve ser administrada até 3 meses e 15 dias e a terceira dose deverá ser administrada até 7 meses e 29 dias. No Brasil, é disponível apenas na rede privada.
- **ROTAVAC®** – vacina monovalente de rotavírus humano atenuado sorotipo G9P[11], desenvolvida e produzida por Bharat Biotech International e licenciada na Índia, em esquema de três doses (aos 6, 10 e 14 semanas de idade).
- **Rotasiil®** – vacina pentavalente composta de rotavírus recombinante humano-bovino dos sorotipos G1, G2, G3, G4 e G9 humano, produzida por Serum Institute of India e licenciada na Índia, em esquema de três doses, com intervalo de 4 semanas entre elas (início com 6 semanas de vida).
- **Vacina rotavírus Lanzhou lamb (LLR)** – constituída por cepa de rotavírus de cordeiro, sorotipo G10P[12], produzida por Lanzhou Institute of Biomedical Products e licenciada na China, em 2000.

- **Vacina Rotavin-M1** – constituída de rotavírus humano atenuados, sorotipo G1P[8], produzida por Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals (POLYVAC) e licenciada no Vietnã, em 2012,

Essas duas últimas vacinas são de uso exclusivo nos países em que são produzidas.

Uma revisão sistemática da Cochrane, publicada em 2019 por Soares-Weiser e colaboradores, incluiu 55 ensaios clínicos, sendo que 36 avaliaram a VORH (119.114 participantes), 15 avaliaram a RV5 (88.934 participantes) e 4 avaliaram a Rotavac® (8.432 participantes). Não foi identificado risco aumentado de evento adverso grave, incluindo intussuscepção, quando avaliados os estudos da VORH (RR= 0,7, IC95% 0,46 – 1,05), RV5 (RR= 0,77, IC95% 0,41 – 1,45) ou Rotavac® (RR= 1,33, IC95% 0,35 – 5,02). Entretanto, é importante considerar que ensaios clínicos não são estudos tradicionalmente desenhados para identificar eventos adversos raros, como intussuscepção. Ainda que uma revisão sistemática de ensaios clínicos reúna maior tamanho de amostra, as análises foram realizadas separadamente de acordo com cada vacina e de acordo com a taxa de mortalidade dos países, limitando a conclusão (26). Os estudos que identificaram risco aumentado de intussuscepção após vacinação foram estudos de fase 4, após a introdução da vacina na imunização infantil de rotina e, em alguns, com vigilância ativa.

Mesmo com o risco aumentado de intussuscepção após as vacinas de rotavírus, o impacto da redução de casos graves pela doença diarreica determinou com que a OMS permaneça reforçando a importância da vacinação. Como a idade é fator de risco para intussuscepção, a OMS reforça a atenção quanto às idades seguras para a vacinação. A primeira dose deve ser administrada assim que possível, a partir da sexta semana de vida, até o limite de 3 meses e 15 dias; a última dose (segunda dose ou terceira dose) deve ser oferecida até o limite de 7 meses e 29 dias.

1.5 Dados de segurança dos programas de vacinação de rotavírus

Até junho de 2020, 106 países haviam introduzido as vacinas de rotavírus, seguindo as recomendações da OMS, com estimativas de que 47% da população mundial de crianças viva em países que já introduziram a vacinação para rotavírus (27).

Em relação à segurança das vacinas atualmente disponíveis comercialmente, estudos de série de casos autocontrolados e de série de casos de vigilância pós licenciamento da VORH e RV5, realizados em diversos países (EUA, Austrália, Singapura, Brasil e México), identificaram risco aumentado de intussuscepção após ambas as vacinas, principalmente nos primeiros sete dias após a primeira dose, com risco atribuível de 1,1 a 4,3 por 100.000 crianças vacinadas (28).

Uma série de casos autocontrolados com 311 crianças, em um estudo de vigilância pós licenciamento da vacina Rotavac® não observou aumento no risco de intussuscepção nos primeiros 7 e 21 dias após qualquer dose, sendo que os únicos dois casos de intussuscepção que aconteceram na primeira semana após a terceira dose da vacina coincidem com o período de maior ocorrência natural deste evento. Entretanto, é importante destacar que apenas 52 crianças tinham antecedente de vacinação, limitando a interpretação desses achados (29).

Um estudo de série de casos, com vigilância ativa de intussuscepção, realizado no Brasil e México, identificou risco aumentado de intussuscepção após a primeira dose de VORH no México, com OR= 5,8 (IC95% 2,6-13) (30). No Brasil, apesar de não ter sido verificado aumento de risco após a primeira dose da vacina, houve significativo aumento de risco uma semana após a segunda dose, com OR= 1,9 (IC95% 1,1-3,4) (30). Os dados disponíveis no momento do estudo não indicaram efeito da idade no risco de intussuscepção, tanto no México ($p=0,52$) quanto no Brasil ($p=0,93$) (30). Entretanto, a maioria das crianças iniciou a vacinação com idade de 14 semanas ou menos e foram seguidos os limites superiores de idade para a administração da vacina, limitando, assim, a interpretação quanto ao potencial efeito da idade como fator de risco associado à vacinação (30). Durante a realização do estudo, os países utilizavam a mesma vacina de

rotavírus (VORH), entretanto, o México utilizava a vacina inativada de poliomielite (VIP) e Brasil utilizava a vacina oral de poliomielite (VOP), ambas aplicada concomitantemente à VORH. Neste cenário, foi levantada a hipótese de que a coadministração de VOP pudesse justificar o aumento de risco de intussuscepção após a segunda dose, encontrado no Brasil (30). O estudo realizou, ainda, análise de risco-benefício do programa de vacinação com VORH nos dois países: no México, o programa evitaria 11.551 hospitalizações e 663 mortes por rotavírus e, por outro lado, causaria excesso de 41 hospitalizações (1/51.000 vacinados) e 2 mortes por intussuscepção. No Brasil, o programa evitaria 69.572 hospitalizações e 640 mortes por rotavírus e causaria excesso de 55 hospitalizações (1/ 68.000 vacinados) e 3 mortes por intussuscepção. Assim, ainda que a vacinação tenha sido associada a um excesso anual de 96 hospitalizações por intussuscepção e cinco mortes nos dois países, os benefícios da vacinação de rotavírus superam os riscos, com prevenção de mais de 80.000 hospitalizações e 1300 mortes anuais (30).

Uma análise retrospectiva de 15.231 internações por intussuscepção em crianças menores de um ano de idade, nos EUA, durante o período de 2000 a 2013, avaliou as taxas de internação de acordo com o período (pré- ou pós-vacinação) e a faixa etária. Antes da introdução da vacina, as taxas de hospitalização por intussuscepção permaneceram estáveis ao longo dos anos (35,9 por 100.000 crianças menores de um ano de idade, com variação de 33,9 a 37,2). Após a introdução da vacina, em 2006, foi identificado aumento de 46% a 101% nas médias das taxas de internação de crianças de 8 a 11 semanas de idade por intussuscepção, com variação de 16,7 a 22,9 por 100.000 crianças (31). Essa observação é consistente com os achados de risco aumentado de intussuscepção na primeira semana após a primeira dose da vacina rotavírus, verificado em diversos estudos após o licenciamento das vacinas (31-34).

A vacina monovalente de rotavírus humano (VORH) foi introduzida no Reino Unido em 2013, atingindo rapidamente cobertura de 88,3% para o esquema completo de duas doses (35). Um estudo conduzido pelo Ministério da Saúde inglês havia encontrado risco aumentado de intussuscepção nos primeiros sete dias após a primeira dose da vacina, com estimativa de 21 internações por intussuscepção adicionais a cada ano (28). Com

objetivo de comparar as taxas de admissão hospitalar por intussuscepção nos anos pré-vacina (2008/09 – 2012/13) e pós-vacina (2014/15 – 2017/18), foi realizada análise de 3.026 internações de crianças menores de 36 meses por intussuscepção. Considerando todas as crianças menores de um ano de idade (69,8%) foi identificada queda na taxa de admissão por intussuscepção no período pós-vacina (RR= 0,86, IC95% 0,78-0,94). A análise de acordo com faixas etárias mostrou risco aumentado no grupo de 8 a 12 semanas de idade (que corresponde ao período pós-primeira dose da vacina), com RR de 1,83 (IC95%, 1,17-2,88). Não foi verificado aumento de risco em crianças de 13 a 16 semanas de idade, correspondente ao período pós segunda dose da vacina rotavírus (RR= 1,29, IC95% 0,93-1,8). Nas faixas etárias subsequentes, houve redução do risco: 17 a 24 semanas de idade, RR 0,77 (IC95% 0,63 – 0,94); 25 a 32 semanas, RR 0,71 (IC95% 0,59 – 0,86) e 41 a 52 semanas, RR 0,8 (IC95% 0,66 – 0,98), apesar de intussuscepção natural ser mais comum nesses grupos etários (35). Durante todo o período do estudo, o país já utilizava VIP no esquema de rotina, uma vez que VOP deixou de compor o calendário básico em 2004 (36). A análise de série temporal indicou decréscimo na incidência de intussuscepção nas crianças menores de um ano (RR=0,8 IC95% 0,67 – 0,96). Esses achados parecem compatíveis com a hipótese de que a vacina poderia funcionar como gatilho para a ocorrência de intussuscepção em crianças já predispostas a essa condição, antecipando o momento da sua ocorrência, sem aumentar a frequência da intussuscepção no primeiro ano de vida. Assim, as vacinas de rotavírus poderiam estar associadas a risco aumentado de intussuscepção imediatamente após sua aplicação com redução nas taxas de incidência em crianças mais velhas. Outra possibilidade é a redução de casos de intussuscepção associados ao vírus selvagem, pela proteção conferida pela vacinação reduzindo a ocorrência global do evento, mesmo que a vacina leve a algum aumento do risco (35).

Mais recentemente, uma análise de dados da farmacovigilância reuniu notificações de eventos adversos associados a vacinação de rotavírus de um período de 10 anos (janeiro de 2007 a dezembro de 2017) de duas grandes bases de dados, a do VAERS (US Vaccine Adverse Events Reporting System) e dados europeus da VigiBase (WHO global database of Individual Case Safety Reports). Das 17.750 notificações de eventos adversos associados às vacinas de rotavírus no VAERS, 86,2% foram associados à

vacina pentavalente humano-bovina (RV5), que tem uso preferencial nos EUA; enquanto das 6.358 notificações ao VigiBase, 67,7% dos eventos foram associados à vacina monovalente humana (VORH). Eventos gastrointestinais (diarreia, vômito, dor abdominal, hematoquezia, diminuição do apetite, muco nas fezes e desidratação) constituíram a maioria das notificações. Foram registrados 962 casos de intussuscepção no VAERS e 488 casos no VigiBase. (37).

2 JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

O monitoramento de intussuscepção intestinal é essencial para avaliação de: 1) frequência do evento; 2) risco associado à vacinação de rotavírus e prazos seguros para a administração da vacina, 3) possível interferência de outros fatores, incluindo vacinas administradas concomitantemente, principalmente, a VOP.

Diversos estudos, realizados em vários países, encontraram risco aumentado de intussuscepção associado à primeira dose da vacina rotavírus. Apenas no Brasil foi descrito um pequeno, porém significativo, aumento de risco uma semana após a segunda dose, com OR= 1,9 (IC95% 1,1-3,4), no estudo realizado no Brasil e México, de série de casos com vigilância ativa de intussuscepção (30). O México, assim como os outros países, utilizava a VIP e o Brasil utilizava a VOP, ambas aplicada concomitante à vacina de rotavírus. Assim, foi levantada a hipótese de que a coadministração de VOP pudesse justificar o aumento de risco de intussuscepção após a segunda dose, encontrado no Brasil.

Até 2011, a vacinação de poliomielite era composta de três doses da VOP trivalente no primeiro ano de vida, seguidas de um reforço aos 15 meses e um reforço aos 4 anos de idade. Em 2012, com objetivo de reduzir casos de paralisia flácida associada à VOP, o PNI modificou o esquema vacinal de poliomielite, com a introdução do esquema sequencial VIP/VOP, sendo a VIP usada nas duas primeiras doses e a VOP na terceira dose e nos reforços de 15 meses e 4 anos (38). Em 2016, com a recomendação da OMS de utilização da VOP-bivalente (PV1+3), o PNI modificou novamente o calendário vacinal infantil, adotando a VIP nas três primeiras doses, e VOP-bivalente nos reforços e campanhas anuais. À ocasião da modificação do calendário vacinal de poliomielite, em 2012, uma preocupação pertinente foi quanto à queda nas taxas de cobertura, não verificada ao longo dos anos subsequentes à modificação (39).

A modificação do calendário vacinal infantil do PNI, com incorporação da VIP nas duas primeiras doses em 2012, possibilitou oportunidade de avaliar especificamente o papel das vacinas de poliomielite (VOP e VIP) na ocorrência de intussuscepção

associada à vacina VORH. Considerando a possível interferência da VOP no esquema de vacinação de rotavírus, a introdução da VIP nas primeiras doses poderia deslocar o momento de ocorrência de intussuscepção à VORH para após a primeira dose.

3 OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Analisar o impacto das vacinas de poliomielite (VOP ou VIP) na ocorrência de intussuscepção temporalmente associada à vacina oral de rotavírus humano (VORH) em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias, no Estado de São Paulo.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar a ocorrência de intussuscepção temporalmente associada à vacina VORH, por dose de vacina, no período anterior (março de 2006 a junho de 2012 – período VOP) e posterior (outubro de 2012 a dezembro de 2017 – período VIP) à introdução da VIP no calendário de imunização de rotina das crianças de 2 e 4 meses;
- Estimar as taxas anuais de notificações de intussuscepção em crianças menores de um ano de idade no Estado de São Paulo, no período de março de 2006 a dezembro de 2017;
- Estimar as taxas anuais de hospitalização de crianças menores de um ano por intussuscepção no Estado de São Paulo, no período estudado.

4 MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Tipo do estudo

Este é um estudo retrospectivo de uma série de casos de intussuscepção, baseado em dados secundários do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), do Sistema de Vigilância Sentinela de Intussuscepção Intestinal (SVSII) e do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), no Estado de São Paulo.

4.2 População do estudo

- Casos de intussuscepção intestinal, em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias de idade, residentes no Estado de São Paulo, notificados aos sistemas de vigilância (SI-EAPV e SVSII);
- Hospitalizações por intussuscepção, em crianças menores de um ano, residentes no estado de São Paulo, registrados no SIH-SUS.

4.3 Período do Estudo

A modificação do calendário vacinal de poliomielite, com a introdução da VIP, ocorrida em agosto de 2012, foi considerada como momento de corte para estabelecimento de um período pré-introdução da VIP (período VOP), a saber, março de 2006 a junho de 2012; e um período pós-modificação (período VIP), de outubro de 2012 a dezembro de 2017. Os meses de julho, agosto e setembro de 2012 foram considerados de transição e excluídos da análise, assumindo que a modificação pode ter ocorrido de forma gradativa, com utilização de VOP ou VIP, em diferentes locais e contextos. Como

o fornecimento das vacinas ocorre de forma centralizada pelo PNI, acreditamos que o período de 90 dias é suficiente para a transição.

4.4 Fontes de informação

Os dados referentes aos casos notificados de intussuscepção intestinal foram coletados durante o período de novembro de 2017 a julho de 2018, por consulta à material impresso e acesso ao Sistema de Informações do PNI (SI-PNI) online, sendo o último acesso em 26 de julho de 2018.

Foi, também, realizada consulta ao banco de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), disponível online pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Foi utilizado como filtro o código do CID-10 para intussuscepção (K 56.1), para obtenção do número de hospitalizações por intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano, residentes no estado de São Paulo, no período estudado.

Para o cálculo das taxas anuais de notificações de intussuscepção nos SI-EAPV e SVSII e das taxas anuais de hospitalização por intussuscepção registrados pelo SIH-SUS, foram utilizados, no denominador, os números de nascidos vivos no estado de São Paulo, em cada ano do período estudado, do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), obtidos através de dados da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) e do DATASUS (40).

As informações referentes ao número de nascidos vivos e ao número de doses de vacinas aplicadas, obtidas pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), foram coletados até 14 de agosto de 2020 e checadas para modificações em 10 de dezembro 2020.

4.4.1 Sistemas de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação e Vigilância Sentinela de Intussuscepção Intestinal

O Sistema de Notificação e Investigação de Eventos Adversos no Estado de São Paulo foi criado em 1984, conhecido, previamente, como Sistema de Investigação de Casos de Complicação Vacinal. Posteriormente, em 1992, houve a estruturação e implantação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação – SVEAPV, pelo Ministério da Saúde – MS, segundo recomendações da OMS, em 1991. Em 1998, foi publicada a primeira edição do Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação e, em 2000, iniciou-se a implantação do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). A notificação compulsória de eventos adversos pós vacinação data de 2005 (41). Entre 2011 e 2015, houve migração progressiva para um sistema online de notificação dos EAPV, permitindo registro e análise em tempo real (41). Atualmente, as notificações e investigações acontecem por essa via.

O SVEAPV é um sistema de vigilância passivo, no qual a notificação é feita por profissionais de saúde. A preocupação com a notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) se justifica, principalmente, por permitir maior conhecimento sobre a natureza dos EAPV, normatizar o reconhecimento e conduta diante de casos suspeitos de EAPV, identificar eventos novos e/ou raros, dar subsídios ou sinalizar a necessidade de realização de pesquisas pertinentes, bem como realizá-las, possibilitar a identificação de imunobiológicos ou lotes mais “reatogênicos” e decidir quanto à sua utilização ou suspensão, identificar erros programáticos (falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração) que resultem ou não em EAPV, estabelecer ou descartar, quando possível, relação de causalidade com o produto e avaliar de forma contínua a relação de risco/benefício quanto ao uso dos imunobiológicos (42).

Concomitantemente à introdução da vacina oral de rotavírus humano (VORH) no calendário vacinal infantil, em março de 2006, foi iniciada a Vigilância Sentinela de intussuscepção intestinal (SVSII) (43) em hospitais sentinela. Também é um sistema de

vigilância passiva, porém houve treinamento das equipes médicas, clínica e cirúrgica, de hospitais públicos e privados em relação à identificação de intussuscepção intestinal, de acordo com as definições do Manual de Vigilância Epidemiológica dos EAPV do PNI/MS, que segue os critérios do Brighton Collaborative Group, grupo multiprofissional de especialistas que padroniza as definições sindrômicas de eventos adversos pós-vacinação (44). Os hospitais sentinela que participaram da vigilância de intussuscepção intestinal (listados no Anexo I) deveriam ter serviço de cirurgia pediátrica e núcleo de vigilância hospitalar bem estruturados. Para fins de investigação e notificação dos casos, foi desenvolvido um instrumento para Investigação de Caso de Invaginação Intestinal (Anexo II), que permaneceu disponível no website da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof Alexandre Vranjac”- CCD/SES-SP.

No período de agosto de 2008 a janeiro de 2010, o MS participou do estudo multicêntrico de monitoramento da segurança da vacina oral de rotavírus humano, financiado pela GAVI Alliance, com apoio da Organização Panamericana da Saúde (OPAS) e Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Atlanta/EUA. No Brasil, este estudo foi conduzido pela Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), em colaboração com as Secretarias de Saúde Estaduais e das Capitais da Bahia, Ceará, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo. Foram coletados dados dos casos de intussuscepção intestinal atendidos em serviços de referência em cirurgia pediátrica daqueles estados. O estudo usou como formulário para coleta de dados o instrumento para Investigação de Caso de Invaginação Intestinal desenvolvido no Estado de São Paulo, em 2006 (45).

Na Figura 1, estão indicados os principais eventos que ocorreram em relação à vacinação de rotavírus e poliomielite, no Estado de São Paulo, bem como as modificações na vigilância de intussuscepção intestinal, ao longo dos anos, de interesse para este estudo.

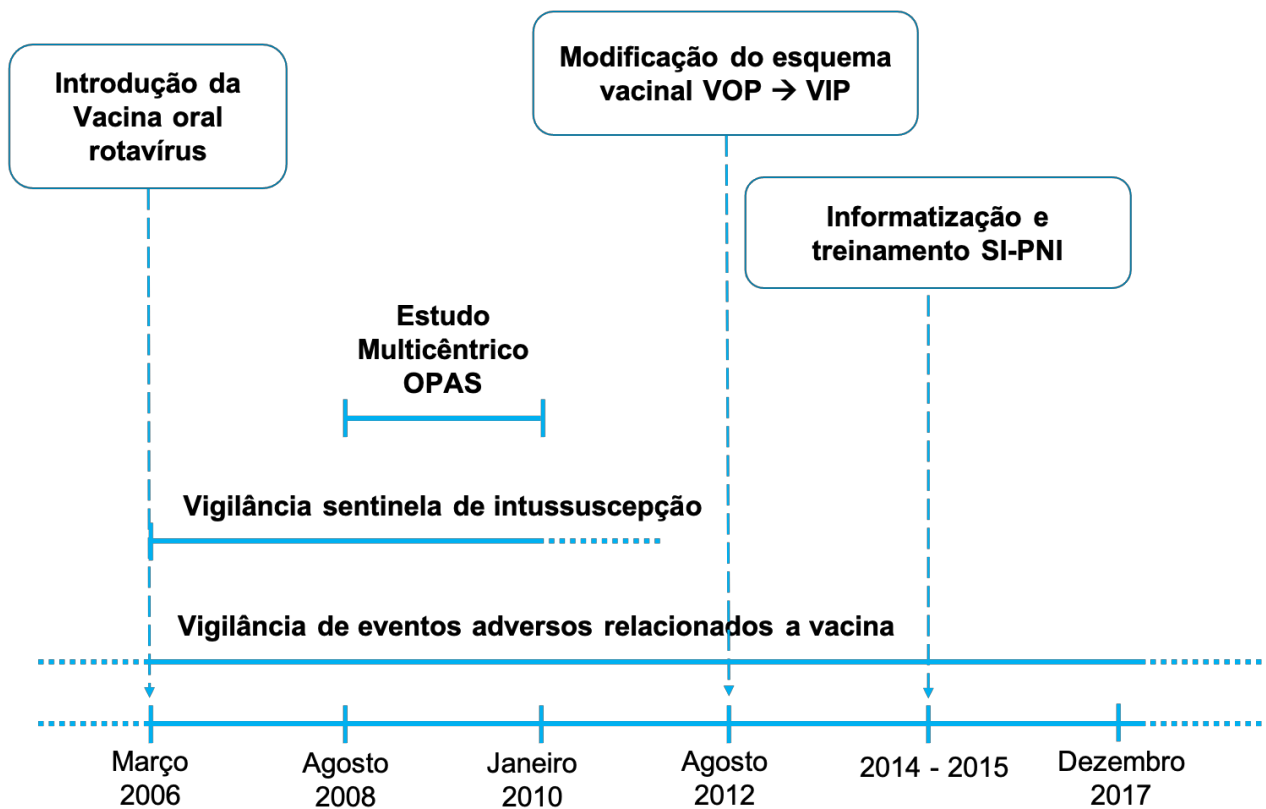


Figura 1 – Linha do tempo dos eventos associados à vacinação de rotavírus e pólio e à vigilância de invaginação intestinal, São Paulo, 2006-2017

VOP: Vacina oral de poliomielite
 VIP: Vacina inativada de poliomielite
 OPAS: Organização Panamericana da Saúde
 SI-PNI: Sistema de Informações do PNI

4.4.2 Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)

O SIH-SUS foi criado em 1981, a partir do formulário administrativo Autorização de Internação Hospitalar (AIH), com a finalidade de registrar todos os atendimentos provenientes de internações hospitalares financiadas pelo SUS, e a partir desse processamento, gerar relatórios para que os gestores possam fazer os pagamentos dos estabelecimentos de saúde (46, 47). Da forma como é estruturado, tem abrangência nacional, porém não contém informações sobre as internações realizadas pelos hospitais privados que não prestam serviços ao SUS, o que limita sua cobertura (48).

A Pesquisa Nacional de Saúde, conduzida pelo IBGE, em 2013, identificou que 75,2% (IC95% 72,3-78,1) das internações recentes de menores de 18 anos haviam sido realizadas através do SUS. Independentemente da faixa etária, quando analisados os indicadores de acordo com as macrorregiões, o SUS foi responsável por 58,8% (IC 95% 55-62,7) das internações na região Sudeste (49). A cobertura do SUS não é homogênea entre diagnósticos e procedimentos, sendo menor naqueles de menor complexidade e pagos pela medicina suplementar, como partos, e maior naqueles de alta complexidade. Para estes, estima-se que 90% deles sejam realizados pelo SUS, sendo, assim, contemplados pelo SIH-SUS (47, 50).

O SIH-SUS contém informações sobre morbidade e mortalidade, além de informações demográficas (sexo e idade), dados clínicos (diagnóstico principal e secundário, tempo de internação, dias em unidade de terapia intensiva, procedimentos solicitados e realizados, condições de saída do paciente, inclusive óbitos hospitalares) e outras informações como especialidade, motivo da internação, responsável pela internação e assistência ao paciente, valores pagos, município de internação e de residência (51).

Para fins de comparação com o número de ocorrências de intussuscepção notificadas ao SI-EAPV, utilizamos as informações obtidas através de um banco de dados anônimo do SIH-SUS, disponibilizado pelo DATASUS. Esse banco foi confeccionado com extração dos dados mensais referentes ao Estado de São Paulo, no período estudado, e

posteriormente filtrado pelo CID-10 de intussuscepção intestinal (K 56.1). Os arquivos, disponíveis em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901>, foram acessados em 10/12/2020.

4.5 Definições

Para definição de casos de intussuscepção intestinal, foram adotadas as definições do Grupo de Trabalho Colaborativo em Intussuscepção da Universidade de Brighton, utilizadas pela Vigilância Epidemiológica, que leva em consideração o nível de certeza de diagnóstico de acordo com os critérios abaixo (42, 44):

- Nível 1 ou diagnóstico de certeza (um ou mais dos seguintes): demonstração de invaginação intestinal em cirurgia, ou demonstração de invaginação por enema contrastado líquido ou gasoso, ou demonstração de massa intra-abdominal por ultrassonografia / autópsia (Quadro 1);
- Nível 2: dois ou mais critérios maiores OU um critério maior e três critérios menores (Quadro 1);
- Nível 3: quatro ou mais critérios menores (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios maiores e menores para intussuscepção intestinal, adotados pela Vigilância Epidemiológica e pelo Grupo de Trabalho Colaborativo em Intussuscepção da Universidade de Brighton (42, 44)

Critérios Maiores
1) Histórico de vômitos biliosos E distensão abdominal aguda E alteração de ruídos hidroaéreos (ou radiografia abdominal com nível líquido e distensão de alças intestinais)
2) Um ou mais dos seguintes: massa abdominal / massa retal / prolapso intestinal / RX abdominal demonstrando intussuscepção / USG com invaginação ou massa em partes moles / TC de abdome com invaginação ou massa em partes moles
3) Sangramento pelo reto OU fezes em “geleia de framboesa” OU sangue detectado em exame retal
Critérios Menores
1) Idade < 1 ano e sexo masculino
2) Dor abdominal
3) Vômito
4) Letargia
5) Palidez
6) Choque hipovolêmico
7) RX abdominal com padrão gasoso anormal, porém inespecífico

4.6 Procedimento de identificação dos casos notificados

Os registros de intussuscepção intestinal provenientes do período de março de 2006 a dezembro de 2008 foram obtidos a partir do banco de dados previamente confeccionado por Eder Gatti Fernandes, para estudo anterior (43). Neste estudo, os casos foram identificados pelo Sistema de Vigilância Sentinela de Intussuscepção Intestinal do estado, e foram avaliados sexo, idade, sinais e sintomas, tempo entre o início

dos sintomas e diagnóstico, duração da internação, método diagnóstico, desfecho e ter realizado ou não vacinação de rotavírus previamente. Esse banco de dados inicial foi adaptado pela pesquisadora, de acordo com as variáveis de interesse para este trabalho, e alimentado com as fichas de notificação de intussuscepção impressas em papel recebidas pela Divisão de Imunizações do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”- CCD/SES-SP, no período de 2009 a 2017, e as notificações em formato online recebidas a partir de 2015.

4.7 Variáveis de interesse do estudo

Os casos de intussuscepção notificados no SI-EAPV e SVSII foram avaliados segundo sexo, idade, tipo de aleitamento (materno, fórmula ou misto), sinais e sintomas (náuseas, vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, febre, fezes em “geleia de framboesa”, sangramento retal), tempo em dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico, duração da internação, tipo de tratamento definitivo, desfecho, ter recebido ou não a vacina oral rotavírus e ter sido vacinado para poliomielite com VOP ou VIP. Em relação à esta última, a informação de vacinação para poliomielite nem sempre estava disponível, e, quando ausente, foi considerado o momento no qual ocorreu a intussuscepção (período VOP ou VIP). Para os casos com antecedente de vacinação, foi avaliado o tempo transcorrido entre a primeira ou segunda dose de vacina rotavírus e a invaginação intestinal. Como a maioria das crianças foi vacinada com a vacina monovalente rotavírus humano (VORH), utilizada pelo PNI, foram considerados apenas os casos associados a esta vacina na análise estatística, sendo excluídos os casos sabidamente associados à vacina pentavalente rotavírus humano/bovino.

Os registros de hospitalizações pelo SIH-SUS foram analisados de acordo com faixa etária e número de casos ao longo dos anos, posteriormente utilizados para cálculo das taxas anuais de hospitalização por intussuscepção. Foi considerado que o SUS é responsável por 75,2% das internações de crianças menores de um ano de idade, de acordo com dados da PNAD Saúde/IBGE 2013 (49) para cálculo do numerador das taxas

anuais de hospitalização, incluindo estimativa de casos atendidos no setor privado, assumindo o mesmo padrão de atendimento nos dois setores (público e privado).

4.8 Análise estatística

As principais características demográficas e clínicas de todos os casos identificados foram relatadas através de estatística descritiva. As taxas anuais de notificação de intussuscepção e de hospitalização por intussuscepção foram calculadas por 100.000 nascidos vivos.

Os casos de intussuscepção intestinal que ocorreram sem antecedente de vacinação de rotavírus foram excluídos das demais análises estatísticas. Os casos com antecedente de vacinação de rotavírus foram distribuídos por ano de ocorrência e idade (em semanas). Tendo em vista a idade de recomendação para aplicação de cada dose da vacina rotavírus e seus limites máximos, segundo a OMS, foram consideradas as seguintes faixas etárias: até 1 mês e 15 dias, de 1 mês e 15 dias a 3 meses e 15 dias, de 3 meses e 15 dias a 7 meses e 29 dias, e a partir de 8 meses.

O ano de 2012, no qual houve a mudança do calendário vacinal de poliomielite, foi analisado de acordo com os meses, excluindo-se os meses de julho, agosto, setembro, considerados como transição.

Com o objetivo de avaliar e comparar as taxas de notificação de intussuscepção intestinal associada à VORH, nos períodos VOP (março de 2006 a junho de 2012) e VIP (outubro de 2012 a dezembro de 2017), utilizamos o modelo de série de casos autocontrolados (*self-controlled case series*, SCCS), considerando dois períodos de risco: até 7 dias e até 21 dias após cada uma das doses da VORH, e o período controle de 31 a 60 dias após cada uma das doses.

Modelos SCCS são utilizados como uma alternativa para avaliar a associação de uma variável de exposição variante no tempo com eventos adversos raros, aos quais não se recomenda o uso de uma coorte (52).

Uma das principais diferenças entre estudos SCCS e estudos de coorte é que a amostra dos estudos SCCS é constituída apenas por casos. O foco da estimativa é a incidência relativa, ou risco relativo de um evento, isto é, a razão de riscos de eventos em uma janela de tempo pós-exposição em comparação à taxa de eventos em uma janela de tempo em que não ocorreu a exposição.

Algumas vantagens do uso de SCCS:

1. São baseados somente em casos e produzem estimativas consistentes à incidência relativa de casos, dada a exposição.
2. Controle implícito para todas as variáveis de confusão que não variam no período de observação, como por exemplo genética, status socioeconômico e gênero.
3. Controle da idade ou variação temporal na incidência basal.
4. Sob certas condições, podem ter alta eficiência relativa ao estudo de coorte retrospectivo.

Porém, há também limitações:

1. Requerem que a probabilidade de exposição não seja afetada pela ocorrência de um evento.
2. Para eventos não-recorrentes, o método funciona apenas quando o risco é pequeno durante o período de observação.
3. Não produz estimativas de incidência absoluta, somente estimativas de incidência relativa.
4. Requerem variabilidade no tempo ou idade de ocorrência dos eventos.

O modelo de série de casos autocontrolados apresenta algumas suposições que garantem que o método possa ser utilizado. As suposições são:

- O evento adverso é não-recorrente e raro.
- Os períodos de exposição não são afetados pelo evento.
- A duração do período de observação não é indefinida.

- Todos os períodos de observação são conhecidos desde quando começam.

A figura 2 mostra as representações dos possíveis cenários de ocorrência da intussuscepção em relação aos períodos de risco e controle.

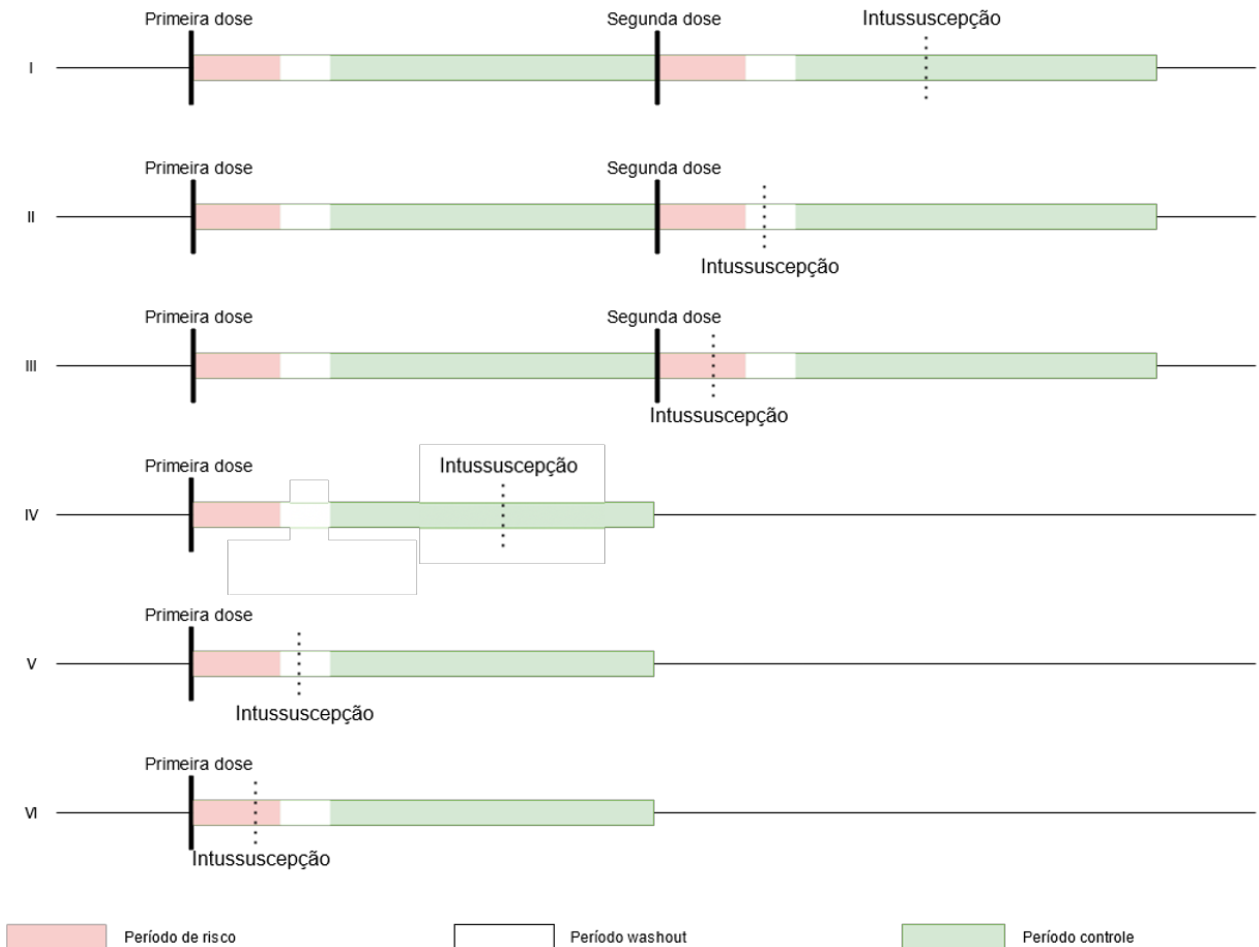


Figura 2 – Representação da linha de tempo para os possíveis casos de ocorrência de intussuscepção nos períodos de risco e controle após a primeira e segunda dose da vacina de rotavírus

Para os casos I, II, e III observa-se que a criança tomou a primeira dose e não apresentou a intussuscepção, portanto, pôde receber a segunda dose. Nos casos IV, V e VI a criança apresentou intussuscepção temporalmente associada à primeira dose da vacina rotavírus e, portanto, não recebeu a segunda dose. No caso da intussuscepção

temporalmente associada à vacina rotavírus, a exposição ao agente potencializador de possíveis reações adversas depende da ocorrência prévia do evento. Assim, o problema no processo de análise apresenta uma particularidade. A ocorrência de um evento, no caso a intussuscepção, pode impedir a ocorrência de qualquer evento subsequente, além de prevenir novas exposições ao fator potencializador do evento. Isso ocorre frequentemente em farmacoepidemiologia, quando um evento de interesse é uma contraindicação para o tratamento. Não por acaso, um exemplo clássico em que a exposição ao fator potencializador é dependente da ocorrência do próprio evento é a administração da vacina de rotavírus e a ocorrência de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano.

Uma análise SCCS padrão ignora esse fato e, portanto, pode ser enviesada. A direção do viés é previsível: se o evento prévio reduz a ocorrência de eventos subsequentes, a incidência relativa será enviesada para cima. Por outro lado, se o evento aumenta a frequência de eventos subsequentes, a incidência relativa será enviesada para próxima de zero. Existem extensões do método SCCS que corrigem esse viés para casos de falha na suposição de que os períodos de exposição não são afetados pelo evento. São os modelos chamados SCCS com exposição dependente do evento (52). Devido à falha na suposição de que os períodos de exposição não são afetados pelo evento, a modelagem matemática muda. A verossimilhança do método SCCS não pode ser aplicada a esses modelos. Ao invés de estimar os parâmetros do modelo por máxima verossimilhança, é utilizada a teoria de equações de estimação generalizadas para obter-se estimativas dos efeitos dos parâmetros.

Outra questão importante é que o risco de intussuscepção intestinal é variável no primeiro ano de vida, com pico ao redor de 20 a 24 semanas de vida. Assim, o risco de intussuscepção natural é diferente nos períodos de risco (7 dias e 21 dias) e no período controle (31-60 dias) após cada uma das doses da vacina rotavírus. Uma vez que não há dados brasileiros, utilizamos a curva de incidência de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano, na ausência de vacinação, de um estudo conduzido nos EUA (53), para fazer correção do risco de intussuscepção natural por idade das crianças (em semanas).

As análises estatísticas foram realizadas nos softwares R, versão 4.0.0. (função *eventdepenexp* da biblioteca SCCS), Stata 15.1 e Microsoft Excel, adotando-se, em todos os testes, 5% como nível de significância.

4.9 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP através do parecer nº 2.370.916 de 08/11/2017 (Anexo 6).

Como o estudo utilizou dados secundários coletados rotineiramente pela vigilância epidemiológica, foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, sendo assegurados confidencialidade e sigilo dos dados dos participantes.

5 RESULTADOS

5. Resultados

Durante o período de março de 2006 a dezembro de 2017, foram notificados ao SI – EAPV e SVSII, 325 casos de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano, residentes no Estado de São Paulo, dos quais 296 tinham antecedente de vacinação de rotavírus, e 164 casos ocorreram até 30 dias após a vacinação, fator necessário para que o evento possa ser associado à vacinação, segundo os critérios adotados (figura 3).

Considerando os limites de idade recomendados para vacinação de rotavírus, três crianças receberam a primeira dose da vacina fora do período recomendado, sendo que, em uma delas, o evento intussuscepção ocorreu após 30 dias. Nenhuma criança recebeu a segunda dose fora do período recomendado.

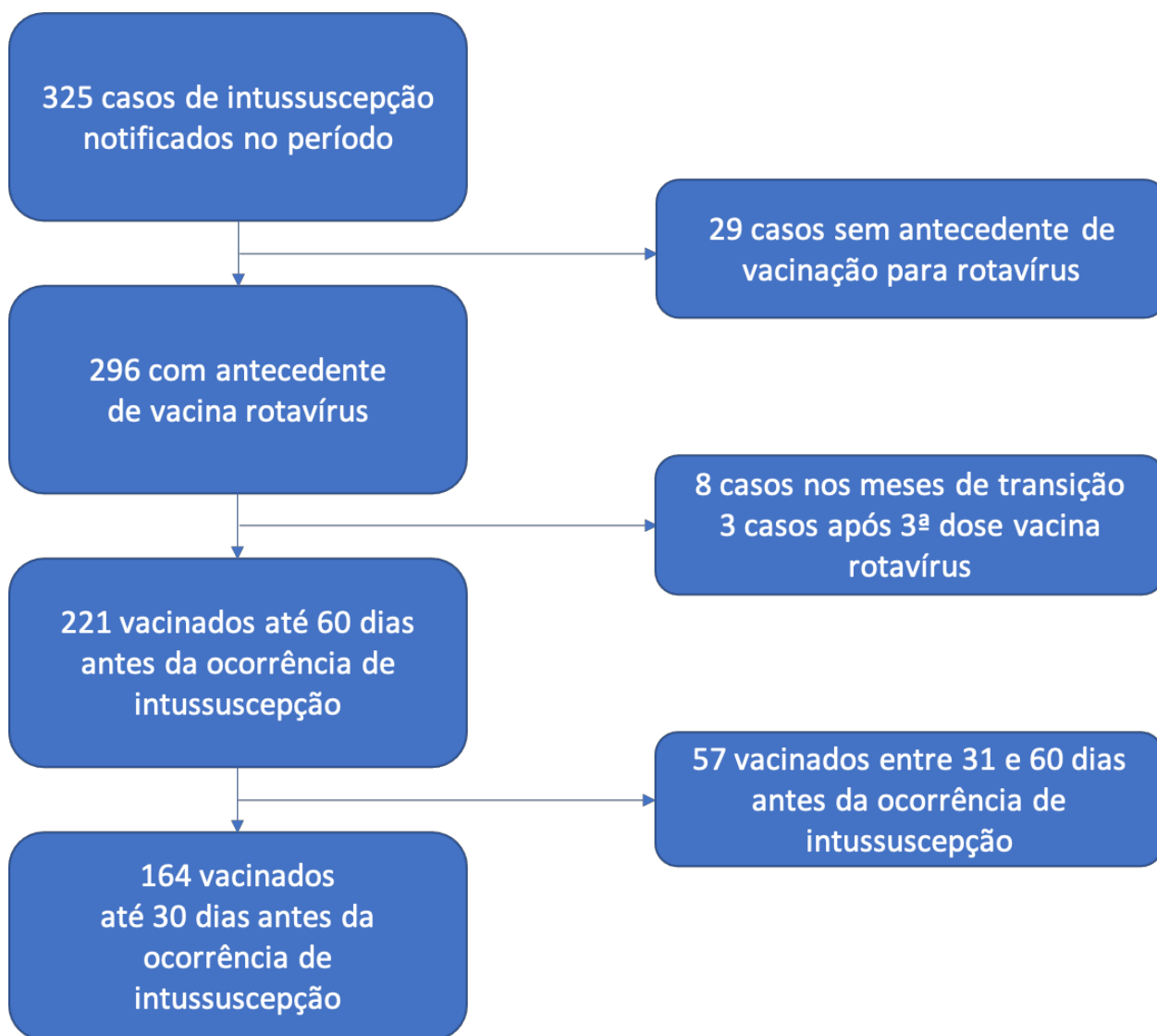


Figura 3 – Fluxograma dos casos notificados de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano de idade, de acordo com o antecedente de vacinação de rotavírus. Estado de São Paulo, 2006-2017

Fonte: SI-EAPV, SVSII.

No mesmo período, ocorreram 1.057 hospitalizações de crianças menores de um ano de idade por intussuscepção, no estado de São Paulo, registradas pelo SIH-SUS. Utilizando a informação de que 75,2% das internações de crianças menores de um ano de idade ocorram pelo SUS (49), estimamos um total de 1.406 hospitalizações de crianças <1 ano por intussuscepção no período estudado.

Os números absolutos e as taxas anuais de notificação e hospitalização (no SUS e estimativas para SUS + setor privado) de crianças menores de um ano por intussuscepção (por 100 mil nascidos vivos) são apresentadas na tabela 1 e figura 4. De 2006 a 2008, as taxas de notificação e de hospitalização apresentaram valores semelhantes, entretanto, entre 2009 e 2014, podem ser observadas quedas expressivas nas taxas de notificação, enquanto as taxas de hospitalização tiveram pequena variação. O mesmo padrão de declínio das taxas de notificação é mantido até 2017, enquanto as taxas de hospitalização apresentam uma discreta elevação a partir de 2015.

Tabela 1 – Números absolutos e taxas anuais (/ 100.000 nascidos vivos) de notificação e hospitalização por intussuscepção em menores de um ano de idade, Estado de São Paulo, 2006-2017.

ANO	Número de Nascidos Vivos (SINASC)	Número de casos de intussuscepção notificados (SI-EAPV e SVSII)	Taxa de notificação	Número de casos de hospitalizações por intussuscepção (SIH/SUS)	Taxa de hospitalização no SUS	Taxa de hospitalização global (SUS e saúde complementar)*
2006	603368	77	12,76	68	11,27	14,99
2007	595408	64	10,75	71	11,92	15,86
2008	601795	45	7,48	59	9,8	13,04
2009	598473	29	4,85	91	15,21	20,22
2010	601352	13	2,16	81	13,47	17,91
2011	610222	13	2,13	88	14,42	19,18
2012	616608	21	3,41	89	14,43	19,19
2013	610896	22	3,6	77	12,6	16,76
2014	625687	1	0,16	93	14,86	19,77
2015	634026	24	3,79	124	19,56	26,01
2016	601437	7	1,16	112	18,62	24,76
2017	611803	9	1,47	104	17	22,61

Fontes: SINASC – Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos; SI-EAPV – Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação; SVSII – Sistema de Vigilância Sentinela de Invaginação Intestinal; SIH/SUS – Sistema de Informação de Hospitalizações do Sistema Único de Saúde.

* Assumindo o SUS como responsável por 75.2% das hospitalizações, e acordo com PNS 2013 (49)

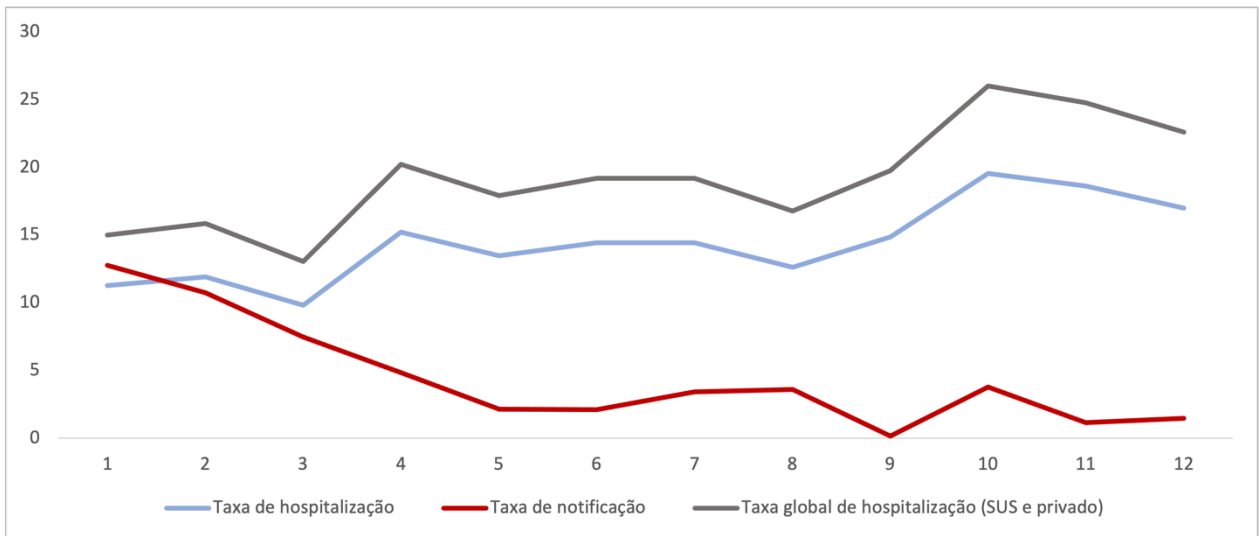


Figura 4 – Taxas anuais de notificação e hospitalização por intussuscepção em crianças menores de um ano, Estado de São Paulo, 2006-2017.

Fontes: SI-EAPV, SVSII, SINASC, SIH-SUS.

A distribuição dos casos notificados por idade (em semanas) é apresentada na figura 5 e das hospitalizações por idade, na figura 6. Nelas, é possível observar semelhanças no pico de ocorrência dos casos, entre 16 e 24 semanas. É importante destacar a discreta diferença de faixa etária coberta pelos sistemas de vigilância (SI-EAPV, SVSII) e de informações hospitalares (SIH-SUS). Enquanto as informações sobre hospitalizações incidem em todos os menores de um ano, os registros de eventos adversos após vacinação de rotavírus englobam dados a partir de seis semanas de vida. Durante todo o período analisado, 61 hospitalizações por intussuscepção ocorreram em crianças menores de seis semanas de vida.

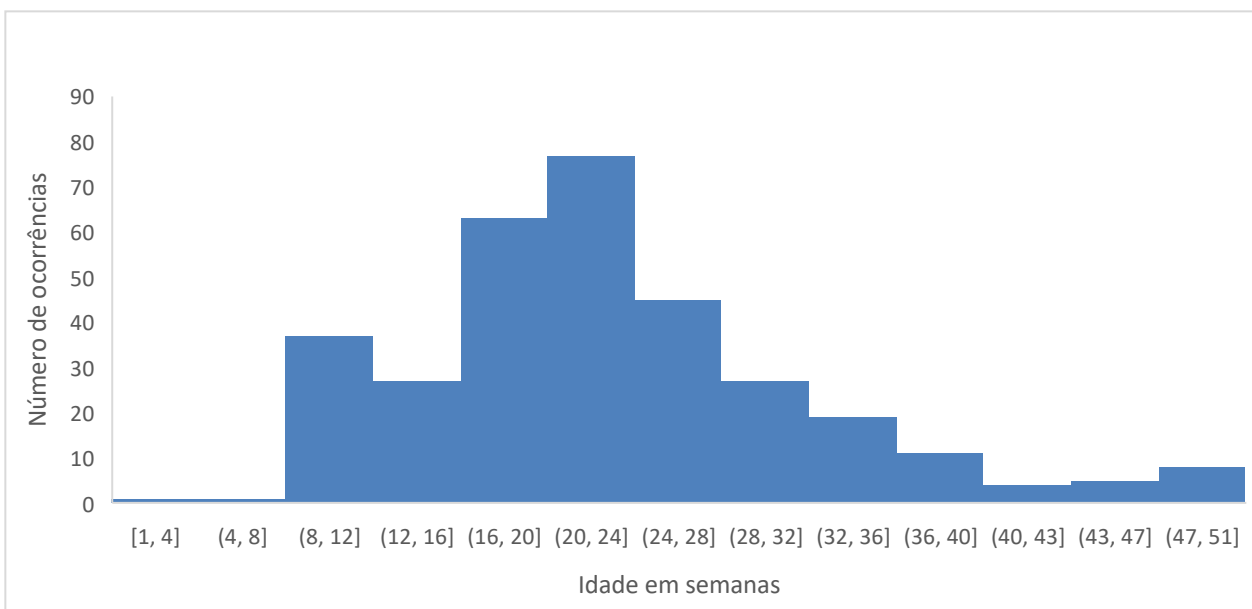


Figura 5 – Distribuição etária dos casos notificados de intussuscepção em crianças de 6 semanas a 11 meses e 29 dias (N= 325). Estado de São Paulo, março de 2006-2017.

Fonte: SI-EAPV; SVSII

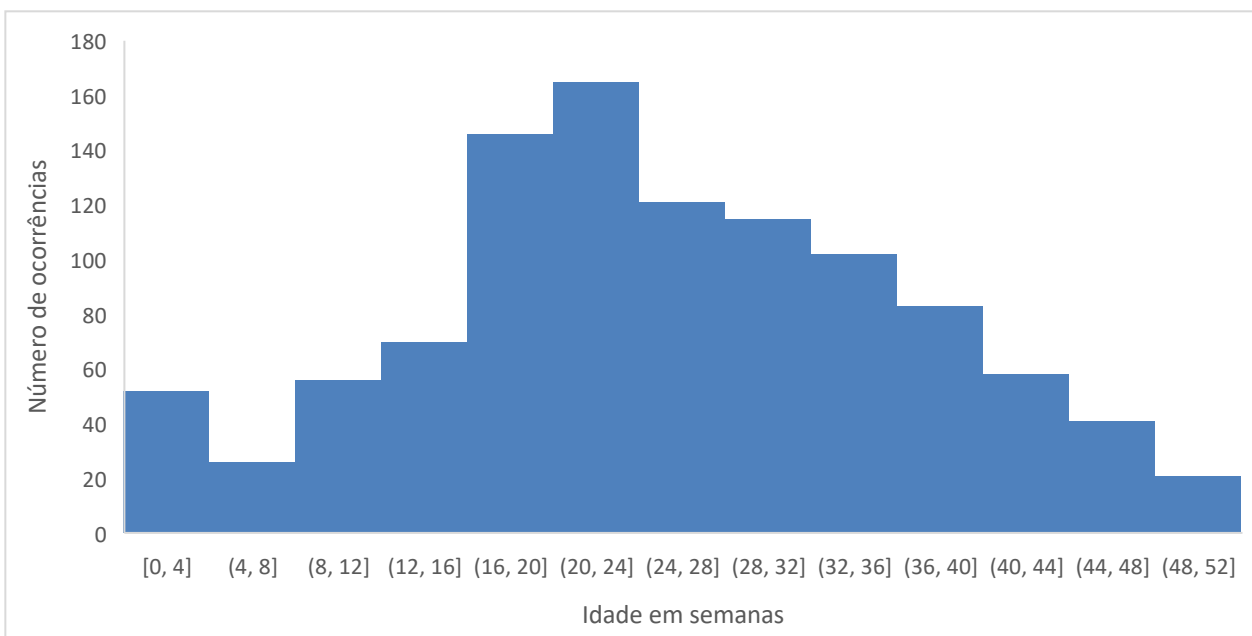


Figura 6 – Distribuição etária das hospitalizações de crianças menores de um ano por intussuscepção, no SUS (N= 1057). Estado de São Paulo, março de 2006-2017.

Fonte: SIH-SUS

Na tabela 2 estão discriminadas as características clínico-epidemiológicas dos casos de intussuscepção notificados no SI-EAPV e SVSII. Algumas informações não estavam disponíveis para todos os casos. Para o cálculo das porcentagens descritas, foram considerados, nos denominadores, o número de casos com informações disponíveis.

Entre os 325 casos de intussuscepção notificados ao SI-EAPV e SVSII, houve predomínio do sexo masculino, com 194 notificações, representando 59,88% dos casos. De 162 casos com informação sobre aleitamento, 116 (71,6%) estavam em aleitamento materno (44 em aleitamento materno exclusivo e 72 com aleitamento misto). O desfecho foi registrado em 222 dos casos notificados, tendo sido identificados oito óbitos, correspondendo a letalidade de 3,6%. O método diagnóstico foi registrado em 230 notificações, sendo procedimento cirúrgico o responsável pela maioria dos diagnósticos, registrado em 197 (85,65%) casos, seguido de 32 (13,9%) diagnósticos radiológicos e um por autópsia.

Tabela 2 – Características epidemiológicas e clínicas dos casos notificados de intussuscepção em crianças de 6 semanas a 11 meses e 29 dias de idade. Estado de São Paulo, Brasil, 2006 a 2017

Característica	Todos os casos notificados (n= 325)	Casos com antecedente de vacinação de rotavírus (n= 296)	Casos ocorridos até 30 dias após vacinação de rotavírus (n= 164)
Sexo masculino n (%)	194 (59,88)	177 (60)	96 (58,54)
Idade (semanas)			
Mediana	22	21	19
Min-Max	8-51	8-51	8-34
Aleitamento (%)			
	n=162	n=141	n=53
Aleitamento materno	116 (71,61)	99 (70,21)	35 (66,04)
Aleitamento artificial	46 (28,39)	42 (29,79)	18 (33,96)
Duração dos sintomas antes da internação (dias)			
	n= 325 (100)	n= 296	n= 164
Mediana	1	1	1
Min-Max	0-55	0-55	0-55
Método de diagnóstico (%)			
	n= 230	n= 201	n= 102
Radiológico	32 (13,91)	29 (14,9)	18 (17,65)
Cirúrgico	197 (85,65)	165 (84,62)	84 (82,35)
Autópsia	1 (0,43)	1 (0,51)	0
Tratamento cirúrgico (%)			
	n= 229	n= 200	n= 101
	209 (91,27)	181 (90,5)	101 (90,1)
Duração da internação – dias			
	n= 172	n= 157	n= 79
Mediana	7	5	5
Min-Max	0-52	0-52	0-35
Desfecho			
	n= 222	n= 195	n= 101
Óbito (%)	8 (3,6)	7 (3,59)	4 (3,96)

Casos ocorridos após 1ª dose vacina rotavírus	95	95	54
Casos com 1ª dose da vacina aplicada fora do período recomendado		3	2
Intervalo entre 1ª dose da vacina rotavírus e início sintomas	n=95	n=95	n=54
Até 7 dias	----	30 (31,58)	30 (55,55)
8 – 14 dias		7 (7,37)	7 (12,96)
15 – 21 dias		6 (6,32)	6 (11,11)
22 – 30 dias		11 (11,58)	11 (20,37)
Mais de 30 dias		41 (43,16)	
Casos ocorridos após 2ª dose da vacina rotavírus (%)	198	198	108
Intervalo entre 2ª dose da vacina rotavírus e sintomas		n=198	n=108
Até 7 dias	----	47 (23,74)	47 (43,52)
8 – 14 dias		20 (10,10)	20 (18,52)
15 – 21 dias		17 (8,58)	17 (15,74)
22 – 30 dias		24 (12,12)	24 (22,22)
Mais de 30 dias		90 (45,45)	
Total de casos após 3ª dose		3	2

Fonte: SI-EAPV; SVSII

Entre os 325 casos identificados, nem todos apresentaram registro de sinais e sintomas. Na tabela 3 estão discriminadas as características clínicas de acordo com a frequência em relação ao número total de casos com informações de cada sinal e/ou sintoma. Dentre os sintomas descritos, o mais frequente foi vômito, em 92,3% dos casos com registro, seguido de fezes em “geleia de framboesa” em 80,8%.

Tabela 3 – Sintomas relatados nos casos notificados de intussuscepção em crianças menores de um ano de idade. Estado de São Paulo, Brasil, 2006 a 2017

Sinais e sintomas	Número de casos com o sintoma / Total de casos com a informação (%)
Enterorragia	137 / 188 (72,87)
Fezes em “geleia de framboesa”	147 / 182 (80,77)
Dor abdominal	147 / 181 (81,22)
Distensão abdominal	108 / 158 (68,35)
Vômitos	193 / 209 (92,34)
Náuseas	89 / 170 (52,35)
Febre	84 / 176 (47,73)

Fonte: SI-EAPV; SVSII

Dos 296 casos notificados de intussuscepção com história de vacinação de rotavírus; 95 ocorreram após a primeira dose; 198 após a segunda dose e três após a terceira dose (vacina pentavalente).

Em relação às 164 notificações de intussuscepção com antecedente de vacinação de rotavírus nos 30 dias anteriores, ou seja, que preenchem a definição de caso associado à vacinação de rotavírus, foi verificado que 54 casos (32,93%) ocorreram após a primeira dose da vacina rotavírus; a maioria (108 casos, 65,85%)

esteve associada à segunda dose; e dois casos (1,22%) ocorreram após a terceira dose (vacina pentavalente).

Ainda em relação às notificações com antecedente de vacinação de rotavírus nos 30 dias anteriores, a identificação de vacinação de poliomielite foi obtida em 105 casos. A utilização de VOP ou VIP ocorreu de acordo com a recomendação vigente na ocasião, não havendo registro de vacinação inadequada, sendo que em 89 (84,76%) casos, foi administrada a VOP. Para os demais 59 casos nos quais não houve registro de vacinação de poliomielite, foi assumido que a vacinação foi feita conforme a recomendação do PNI. Assim, foi assumido que casos ocorridos até junho de 2012 receberam VOP e casos ocorridos após outubro de 2012 receberam VIP.

Abaixo, a figura 7 apresenta as taxas de notificação de intussuscepção de acordo com a dose da vacina de rotavírus, ao longo dos anos. Pode-se observar tendência decrescente para ambas as doses, com maior redução das taxas associadas à segunda dose no período analisado. Na análise de série temporal dos casos, evidenciou-se decréscimo médio anual de 7,47% (IC95%, 0,075 - 0,008) para os casos associados à primeira dose da vacina rotavírus e, decréscimo médio anual de 18,51% (IC95%, 0,119 - 0,059) para os casos associados à segunda dose da vacina rotavírus.

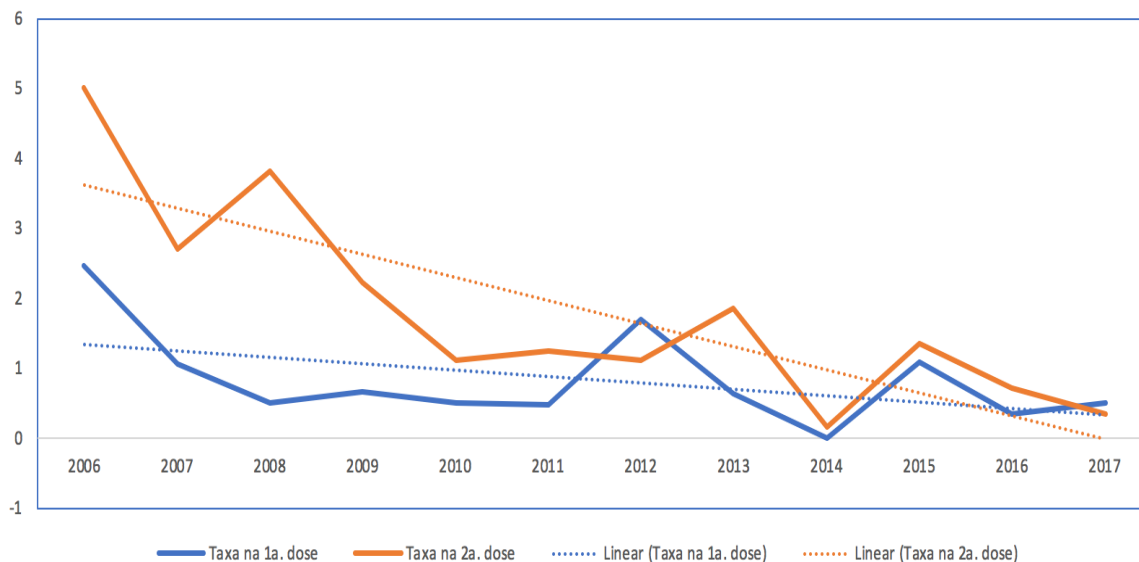


Figura 7 – Tendência das taxas de notificação de intussuscepção de acordo com a dose da vacina rotavírus, no estado de São Paulo, 2006 a 2017

Com a finalidade de avaliar possível impacto da vacina de poliomielite (VOP ou VIP) na ocorrência de intussuscepção associada à vacinação de rotavírus, foram considerados os 296 casos com antecedente de vacinação de rotavírus, dos quais foram excluídos três casos que ocorreram após a terceira dose (da vacina pentavalente) e oito casos que ocorreram no período de transição. Na análise de série de casos autocontrolados (*self-controlled case series, SCCS*) com exposição dependente do evento, foram considerados os casos que aconteceram até 60 dias após a administração da vacina rotavírus (n= 221). A distribuição destes 221 casos, conforme período (VOP ou VIP) e dose da vacina rotavírus é descrito na tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição dos 221 casos notificados de intussuscepção em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias ocorridos nos primeiros 60 dias após a vacinação de rotavírus, segundo a dose da vacina de rotavírus e a vacina de pólio administrada concomitantemente. Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017

Vacina	Casos associados à primeira dose da vacina rotavírus	Casos associados à segunda dose da vacina rotavírus	Total
VOP	50 (23%)	109 (49%)	159 (72%)
VIP	30 (13%)	32 (15%)	62 (28%)
Total	80 (36%)	141 (64%)	221 (100%)

Fonte: SI-EAPV; SVSI

Na Figura 8, apresentamos a curva de distribuição dos 221 casos notificados de intussuscepção que ocorreram nos primeiros sessenta dias após a vacinação de rotavírus e a curva de incidência natural de intussuscepção em crianças menores de um ano dos EUA, extraída de artigo de Tate J.E. e colaboradores (53) e utilizada como referência dos dados populacionais, uma vez que não foram encontrados dados brasileiros.

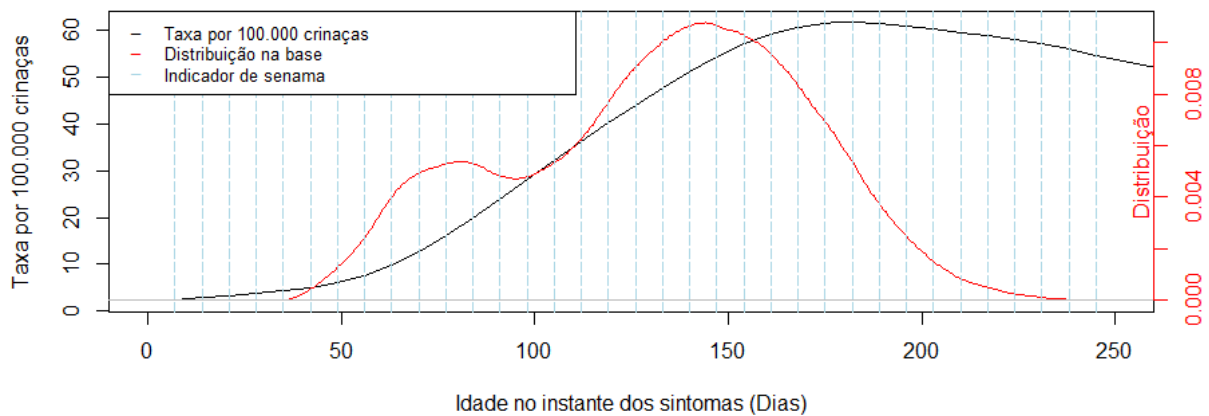


Figura 8 – Curvas das taxas de notificação de intussuscepção em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias, que ocorreram nos primeiros sessenta dias após a vacinação de rotavírus no Estado de São Paulo, de 2006 a 2017 (vermelho) e de incidência de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano de idade, não vacinadas para rotavírus, nos EUA (preto) (53).

Nossa curva de distribuição dos casos notificados evidencia dois picos, sendo o primeiro deles em um intervalo de idade compatível com a faixa etária de vacinação para rotavírus e, o segundo, compatível com a tendência natural de maior frequência de intussuscepção em crianças de 140 a 300 dias de idade. Justamente pela relevância do fator idade no momento de ocorrência dos casos de intussuscepção, o controle e correção dessa variável no modelo escolhido para análise é fundamental.

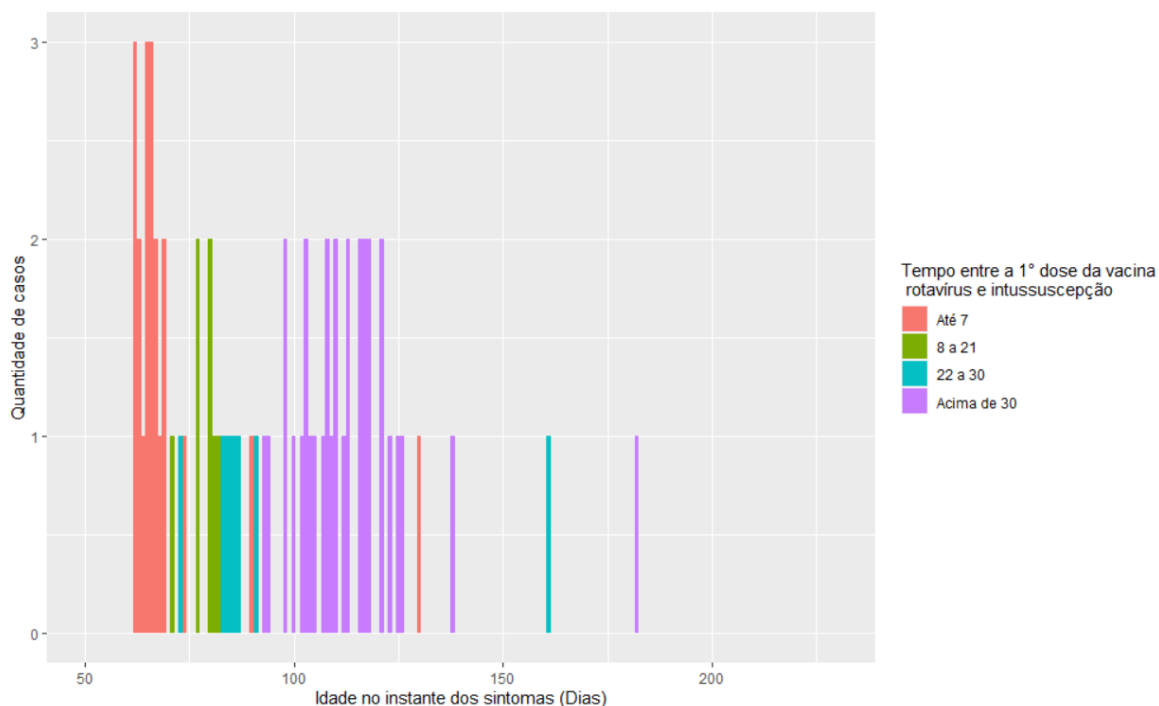


Figura 9 – Gráfico de barras dos casos notificados de intussuscepção intestinal ocorridos até 60 dias após a primeira dose da vacina rotavírus, conforme a idade no momento de ocorrência dos sintomas

Na Figura 9, pode ser observado um pico de casos até sete dias após a vacinação, seguido de queda e certa estabilização no período 7-30 dias após a vacina e um leve aumento nos casos no período após 30 dias à vacinação. Por volta dos 150 dias de idade não se observam muitos casos referentes à primeira dose da vacina, o que indica que as idades recomendadas para a aplicação da primeira dose foram respeitadas.

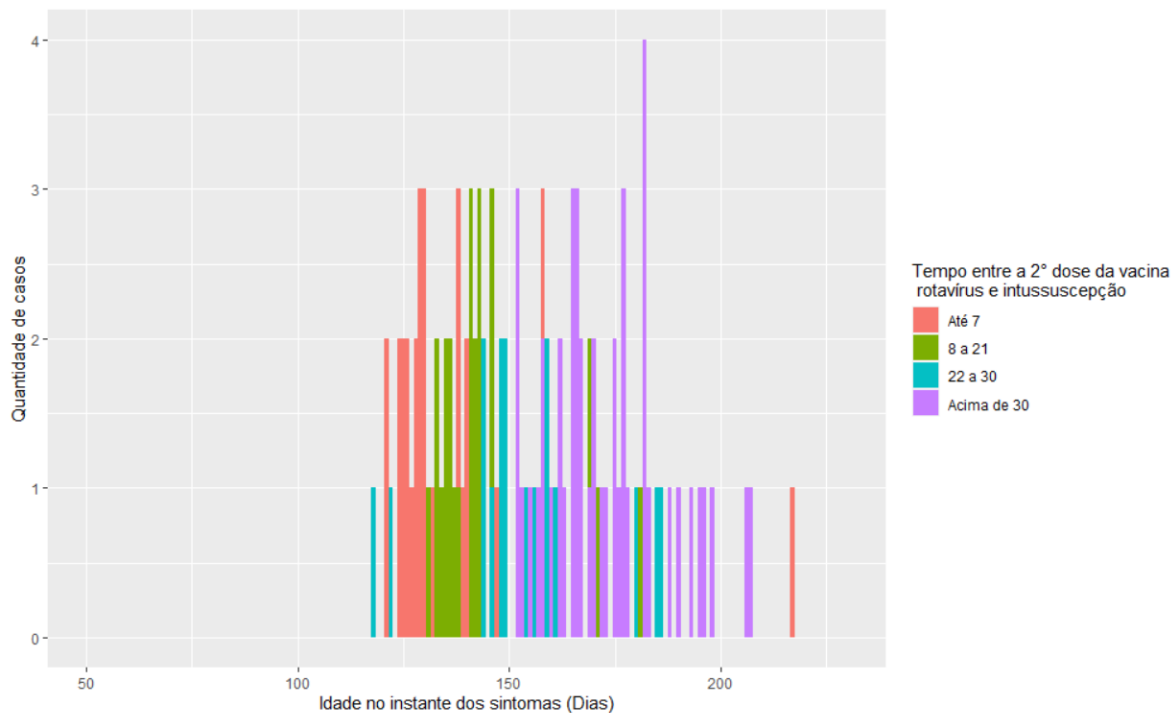


Figura 10 – Gráfico de barras de casos notificados de intussuscepção intestinal ocorridos até 60 dias após a segunda dose da vacina de rotavírus conforme a idade no momento de ocorrência dos sintomas

Para a segunda dose (figura 10), pode ser observado padrão parecido com o anterior. A primeira faixa de idade compreende majoritariamente os casos que ocorreram até sete dias após a segunda dose da vacina de rotavírus. Porém, existe uma concentração de casos que não permite uma visualização tão clara de como ocorrem esses casos em termos do tempo após a segunda dose. Essa concentração de casos remete ao período em que a incidência natural é mais alta.

Em cada um dos modelos SCCS com exposição dependente do evento foram considerados um período de risco (até sete dias ou até 21 dias após cada uma das doses da vacina rotavírus), um período residual (8º ao 30º dia e 22º ao 30º dia, respectivamente) e um período controle (31 a 60 dias após a vacina rotavírus). Assim, cada caso de intussuscepção, ocorrido após qualquer dose da vacina rotavírus, foi classificado como caso associado à vacina rotavírus ou controle, de acordo com os períodos de risco estipulados. Dessa forma, foi possível calcular as taxas de notificação relativas (TNR) de

intussuscepção associada à primeira e segunda doses da vacina rotavírus, em cada período (VOP e VIP).

Na tabela 5, estão apresentados os resultados considerando o período de risco de sete dias após cada uma das doses da vacina rotavírus, no período VOP.

Tabela 5 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam vacina rotavírus concomitantemente com a VOP, considerando período de risco de sete dias após a vacinação de rotavírus em relação ao período controle (31-60 dias após vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006-06/2012

Vacina rotavírus	Taxa de notificação relativa	Intervalo com 95% de confiança	Valor-p
Período de 7 dias após a 1ª dose	4,38	[2,70 - 7,11]	< 0,001
Período de 8 a 30 dias após a 1ª dose	0,61	[0,34 - 1,10]	0,101
Período de 7 dias após a 2ª dose	4,09	[2,55 - 6,56]	< 0,001
Período de 8 a 30 dias após a 2ª dose	1,56	[1,00 - 2,44]	0,049

Na tabela 5 observamos que, no período VOP, a taxa de notificação de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano de idade, na primeira semana após a primeira dose da vacina rotavírus, foi 4,38 vezes a do período controle. Em relação à segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação nos primeiros 7 dias após a vacinação foi 4,09 vezes a do período controle. O período residual do oitavo ao trigésimo dia após a 2ª dose da vacina rotavírus apresentou taxa de notificação 1,56 vezes a do período controle. Destaca-se, ainda, que a TNR de intussuscepção na primeira semana após a primeira dose da vacina rotavírus administrada concomitantemente com a vacina VOP é um pouco maior que a TNR após a segunda dose. Contudo, os intervalos de confiança sugerem que não há diferença nas TNR nos períodos de sete dias após ambas as doses da vacina de rotavírus. Como esperado, as taxas de notificações nos períodos de risco são maiores que durante o período controle.

O mesmo procedimento foi aplicado aos dados do período em que a vacina VIP foi administrada concomitantemente com a vacina rotavírus e estão discriminados na tabela 6.

Tabela 6 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam vacina rotavírus concomitantemente com a vacina VIP, considerando período de risco de sete dias após a vacinação de rotavírus em relação ao período controle (31-60 dias após vacinação). Estado de São Paulo, 10/2012-12/2017

	Taxa de notificação relativa	Intervalo com 95% de confiança	Valor-p
Período de 7 dias após a 1ª dose	4,16	[1,93 - 8,98]	< 0,001
Período de 8 a 30 dias após a 1ª dose	1,04	[0,49 - 2,18]	0,921
Período de 7 dias após a 2ª dose	4,58	[1,72 - 12,18]	0,002
Período de 8 a 30 dias após a 2ª dose	2,84	[1,21 - 6,68]	0,017

Na tabela 6 observamos que, no período VIP, a taxa de notificação de intussuscepção intestinal temporalmente associada à vacina de rotavírus na primeira semana após a primeira dose foi 4,16 vezes a do período controle (31-60 dias). Nos primeiros sete dias após a segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação foi 4,58 vezes a do período controle. No período residual (8-30 dias após a segunda dose da vacina rotavírus) a taxa de notificação foi 2,84 vezes a do período controle. Nota-se maior TNR na primeira semana após a segunda dose da vacina rotavírus administrada concomitantemente com a vacina VIP. Contudo, mais uma vez, os intervalos de confiança sugerem que não há diferença nas TNR nos períodos de sete dias após cada uma das doses da vacina de rotavírus.

Com esses achados, foi realizada comparação entre os subgrupos (primeira semana após a primeira e segunda doses da vacina rotavírus e períodos de 8 a 30 dias após cada uma das doses da vacina rotavírus em cada um dos períodos históricos

VOP/VIP), em relação ao período controle (31-60 dias) de forma a avaliar se as estimativas do modelo que compreende o período VOP são estatisticamente diferentes das estimativas para o período VIP. Como não há um teste específico em que se comparam subgrupos de modelos SCCS com exposição dependente do evento, foi utilizado teste qui-quadrado assintótico, baseado na distribuição dos parâmetros do modelo. A tabela 7, abaixo, demonstra que não houve diferença entre as TNR, tanto de forma global ($p= 0,6$), quanto em cada período avaliado.

Tabela 7 – Comparação das taxas de notificação relativas de intussuscepção nos períodos de risco em relação ao período controle, nos períodos VIP e VOP, obtidos nos modelos de séries de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento. Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017

Parâmetros	Valor-p*
Período de 7 dias após a 1ª dose	0,914
Período de 8 a 30 dias após a 1ª dose	0,273
Período de 7 dias após a 2ª dose	0,838
Período de 8 a 30 dias após a 2ª dose	0,226
Global	0,606

*Testes qui-quadrado assintóticos

A título de caracterizar a forma geral com que a intussuscepção intestinal ocorreu nos primeiros sete dias após a vacinação de rotavírus administrada concomitantemente com qualquer uma das vacinas de pólio, foi desfeita a estratificação por período histórico, sendo aplicado o método SCCS com exposição dependente do evento na amostra completa, conforme descrito na tabela 8.

Tabela 8 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para as taxas de notificação relativas de intussuscepção intestinal em crianças que receberam a vacina rotavírus concomitantemente com qualquer uma das vacinas de pólio (VOP ou VIP), considerando período de risco de sete dias após vacinação em relação ao período controle (31-60 dias após a vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017

	Taxa de notificação relativa	Intervalo com 95% de confiança	Valor-p
Período de 7 dias após a 1ª dose	4,30	[2,85 - 6,48]	< 0,001
Período de 8 a 30 dias após a 1ª dose	0,73	[0,47 - 1,17]	0,194
Período de 7 dias após a 2ª dose	4,17	[2,73 - 6,39]	< 0,001
Período de 8 a 30 dias após a 2ª dose	1,79	[1,21 - 2,65]	0,003

Observamos que, independentemente do período histórico (VOP ou VIP), a taxa de notificação de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano de idade, na primeira semana após a primeira dose da vacina rotavírus, foi 4,3 vezes a do período controle. No período de sete dias após a segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação foi 4,17 vezes a do período controle. Mais uma vez, ainda que os valores dos períodos de risco sejam discretamente diferentes, os intervalos de confiança para cada uma das estimativas reforçam a ausência de diferença entre as TNR nestes períodos.

Foram realizadas análises semelhantes às descritas acima para o período de risco de 21 dias após a vacinação de rotavírus, que são apresentadas a seguir.

Tabela 9 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam a vacina rotavírus concomitantemente com a VOP, considerando período de risco de 21 dias após a vacinação, em relação ao período controle (31-60 dias após a vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006-06/2012

	Taxa de notificação relativa	Intervalo com 95% de confiança	Valor-p
Período de 21 dias após a 1ª dose	1,61	[1,04 - 2,48]	0,033
Período de 22 a 30 dias após a 1ª dose	0,77	[0,36 - 1,65]	0,506
Período de 21 dias após a 2ª dose	2,36	[1,55 - 3,57]	< 0,001
Período de 22 a 30 dias após a 2ª dose	1,72	[0,98 - 3,01]	0,060

Na tabela 9, observamos que, no período VOP, a taxa de notificação de intussuscepção intestinal nos primeiros 21 dias após a primeira dose da vacina rotavírus, foi 1,61 vezes a do período controle (31-60 dias). Após a segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação de intussuscepção intestinal foi 2,36 vezes a do período controle. Nesta análise, ainda que significativas, as TNR apresentaram valores menores que os encontrados para a primeira semana após as vacinas. Embora nos 21 dias após a vacinação, a TNR de intussuscepção após a 2ª dose seja um pouco maior que após a primeira dose, os intervalos de confiança se sobrepõem, sugerindo que não há diferença estatisticamente significativa nas TNR de intussuscepção após ambas as doses.

Os dados referentes ao período histórico em que a vacina VIP foi administrada concomitantemente com a vacina de rotavírus estão discriminados na tabela 10.

Tabela 10 – Modelo de série de casos autocontrolados SCCS com exposição dependente do evento para a taxa de notificação relativa de intussuscepção intestinal em crianças que receberam a vacina rotavírus concomitantemente com a VIP, considerando período de risco de 21 dias após a vacinação em relação ao período controle (31-60 dias após vacinação). Estado de São Paulo, 10/2012-12/2017

	Taxa de notificação relativa	Intervalo com 95% de confiança	Valor-p
Período de 21 dias após a 1ª dose	2,12	[1,13 - 3,97]	0,019
Período de 22 a 30 dias após a 1ª dose	0,75	[0,23 - 2,46]	0,638
Período de 21 dias após a 2ª dose	3,74	[1,63 - 8,58]	0,002
Período de 22 a 30 dias após a 2ª dose	2,18	[0,71 - 6,68]	0,174

Na tabela 10 observamos que, no período VIP, a taxa de notificação de intussuscepção intestinal nos primeiros 21 dias após a primeira dose da vacina rotavírus foi 2,12 vezes a do período controle. Após a segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação foi 3,74 vezes a do período controle. Embora a TNR no período de 21 dias após a segunda dose da vacina rotavírus administrada concomitantemente com a vacina VIP seja um pouco maior que após a primeira dose, os intervalos de confiança se sobrepõem sugerindo que não há diferença estatisticamente significativa nas TNR de intussuscepção para ambas as doses da vacina de rotavírus.

Com esses achados, novamente realizamos comparação entre todos os subgrupos (primeiros 21 dias após a primeira e segunda dose da vacina rotavírus e períodos de 22 a 30 dias após cada uma das doses da vacina rotavírus, em relação ao período controle (31-60 dias) em cada um dos períodos históricos VOP/VIP), de forma a avaliar se as estimativas do modelo que compreende o período histórico VOP são estatisticamente diferentes das estimativas dos parâmetros do modelo que compreende o período histórico VIP e, mais uma vez, demonstramos que não há diferença nas taxas

de notificação relativas, tanto de forma global ($p= 0,81$), quanto em cada período avaliado, conforme pode ser verificado na tabela 11.

Tabela 11 – Comparação das taxas de notificação relativas de intussuscepção nos períodos de risco em relação ao período controle, nos períodos VIP e VOP, obtidos nos modelos de séries de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento. Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017.

Parâmetros	Valor-p*
Período de 21 dias após a 1ª dose	0,477
Período de 22 a 30 dias após a 1ª dose	0,970
Período de 21 dias após a 2ª dose	0,331
Período de 22 a 30 dias após a 2ª dose	0,711
Global	0,811

*Testes qui-quadrado assintóticos

Novamente, foi desfeita a estratificação por período histórico, aplicando-se o método SCCS com exposição dependente do evento na amostra completa, a fim de caracterizar a ocorrência de intussuscepção intestinal em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias de idade, nos primeiros 21 dias após terem recebido a vacina rotavírus administrada concomitantemente com qualquer uma das vacinas de pólio (VOP ou VIP) no Estado de São Paulo. Os achados estão descritos na tabela 12.

Tabela 12 – Modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento para as taxas de notificação relativas de intussuscepção intestinal em crianças que receberam vacina de rotavírus concomitantemente com qualquer vacina de pólio (VOP ou VIP), considerando período de risco de 21 dias após vacinação em relação ao período controle (31-60 dias após a vacinação). Estado de São Paulo, 03/2006 a 12/2017.

	Taxa de notificação relativa	Intervalo com 95% de confiança	Valor-p
Período de 21 dias após a 1ª dose	1,76	[1,23 - 2,51]	< 0,001
Período de 22 a 30 dias após a 1ª dose	0,76	[0,40 - 1,45]	0,408
Período de 21 dias após a 2ª dose	2,60	[1,80 - 3,77]	< 0,001
Período de 22 a 30 dias após a 2ª dose	1,80	[1,09 - 2,97]	0,022

Observamos que, independente do período histórico (VOP ou VIP), a taxa de notificação de intussuscepção intestinal nas três primeiras semanas após a primeira dose da vacina rotavírus foi 1,76 vezes a do período controle (31-60 dias). Após a segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação foi 2,6 vezes a do período controle. Ainda que os valores sejam discretamente diferentes, e neste modelo, maior TNR tenha sido observada após a segunda dose, o intervalo de confiança para cada uma das estimativas sugere não haver diferenças estatisticamente significativas entre os períodos.

6 DISCUSSÃO

6. Discussão

Com base nos dados de notificação de intussuscepção intestinal em crianças menores de um ano, no Estado de São Paulo, no período de 03/2006 a 12/2017, este estudo encontrou aumento de risco de intussuscepção nos primeiros sete dias após cada uma das doses da vacina rotavírus (taxa de notificação relativa após a primeira dose: 4,3, IC95% 2,85 – 6,48, $p < 0,01$ e após segunda dose: 4,17, IC95% 2,73 – 6,39, $p < 0,01$), coincidindo com o pico de replicação do vírus vacinal intestinal após a vacinação, independentemente da vacina de pólio (VOP ou VIP) administrada concomitantemente. Quando avaliado o período de 21 dias após a vacinação, maior TNR de intussuscepção foi observada após a segunda dose da vacina rotavírus (primeira dose: 1,76, IC95% 1,23 – 2,51, $p < 0,01$ e após segunda dose: 2,6, IC95% 1,8 – 3,77, $p < 0,01$), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. As diferentes análises realizadas não encontraram diferenças na TNR de intussuscepção de acordo com a dose de vacina rotavírus e a vacina de pólio administrada (VOP ou VIP), nos dois períodos de risco considerados (sete dias, $p = 0,67$; e 21 dias pós-vacinação, $p = 0,8$).

Aumento de risco de intussuscepção na primeira semana após a segunda dose já tinha sido evidenciado previamente em estudo realizado no Brasil, por Patel e colaboradores (30). Um estudo australiano de série de casos autocontrolados que avaliou 306 casos de intussuscepção, em crianças vacinadas com a VORH ($n = 120$) ou RV5 ($n = 135$) de acordo com disponibilidade local, no período de julho de 2007 a junho de 2010, também encontrou aumento de risco associado à janela de sete dias após a segunda dose para ambas as vacinas (VORH, com incidência relativa de 2,84, IC95% 1,10 – 7,34, $p = 0,03$). Entretanto, a maior incidência relativa (9,9, IC95% 3,7 – 26,4, $p < 0,01$) foi encontrada na janela de risco de sete dias após a primeira dose da RV5, e aumentos menores, porém ainda significativos, para a janela de 8 a 21 dias após primeira dose (54). É importante destacar que desde novembro de 2005, a Austrália utiliza VIP em seu esquema oficial de vacinação (55).

A interferência de outras vacinas orais, principalmente a VOP, na resposta, e na incidência de eventos adversos associados à vacina rotavírus já havia sido aventada na

literatura (56). Vacinas de agentes vivos atenuados, com apresentação oral, nas quais a replicação intestinal é fundamental para estabelecer a resposta imune e proteção duradoura, podem apresentar desempenhos distintos quando aplicadas concomitantemente a outras vacinas vivas orais, como, por exemplo, as vacinas rotavírus e VOP. Além da interação entre elas, devem ser levadas em conta outras variáveis potencialmente influenciadoras da resposta imune às vacinas vivas de administração oral, como altos títulos de anticorpos maternos, aleitamento materno, prevalência de infecções intestinais (virais e bacterianas) e deficiência de micronutrientes (56).

A administração simultânea da VOP trivalente (poliovírus tipos 1, 2 e 3) com as vacinas rotavírus não interfere na imunogenicidade da VOP, não havendo, portanto, prejuízo em relação ao Plano Global de Erradicação da Poliomielite (56). Entretanto, a redução de imunogenicidade das vacinas de apresentação oral é descrita especialmente em países de baixa e média renda, que são exatamente os países com maiores cargas de doenças entéricas invasivas (57).

Estudos realizados na África do Sul, Bangladesh e América Latina avaliaram o impacto da administração concomitante da VOP e a vacina rotavírus sob diferentes aspectos, a saber: imunogenicidade (avaliada pelos títulos médios geométricos [GMT] de anticorpos IgA e soroconversão, definida por IgA >20 U/mL) e excreção fecal de rotavírus (nos dias 0, 4 e 7 após a administração da vacina). A maioria dos estudos utilizou a vacina oral de rotavírus humano, sendo que um estudo envolvendo quatro países da América Latina (México, Costa Rica, Guatemala e Brasil) utilizou a vacina rotavírus pentavalente (56). Em Bangladesh, um estudo avaliou a detecção de antígenos de rotavírus em fezes, encontrando excreção 43% menor no grupo que recebeu VOP, em comparação ao grupo que recebeu VIP, independente da dose, sugerindo menor replicação do rotavírus vacinal quando administrado concomitantemente com a VOP (58). Nos diferentes cenários, a resposta imune à primeira dose da vacina rotavírus, quando administrada concomitantemente à VOP, foi sempre menor quando comparada à resposta vacinal sem VOP concomitante (56). Entretanto, esse efeito negativo da VOP na resposta imune à vacina rotavírus foi superado após o término do esquema vacinal, havendo, ao final dos estudos, resposta imune semelhante nos dois grupos. Os estudos sugerem que o efeito

negativo da VOP parece ser mais importante na primeira dose da vacina rotavírus, quando ainda há presença de anticorpos maternos, que sabidamente também interferem na resposta imune vacinal, e momento no qual se verificam maiores níveis de replicação intestinal de cepas da vacina oral de poliomielite (59).

Uma revisão sistemática com metanálise de 66 estudos, publicada em 2019, avaliou possíveis estratégias para melhorar o desempenho de vacinas orais e identificou que um atraso de quatro semanas para a primeira dose da vacina rotavírus foi capaz de aumentar as taxas de soroconversão de forma significativa (RR= 1,37, IC 95% 1,16 – 1,62), possivelmente pela combinação dos fatores de menor interação com anticorpos maternos e maturação do sistema imunológico da criança. Além disso, a administração separada das vacinas VOP e rotavírus esteve associada a maior propensão de soroconversão para o rotavírus (RR= 1,11, IC95% 1–1,47) (59).

Além do questionamento sobre a relevância clínica desses achados, já que não existem, até o momento, correlatos de proteção, ou seja, correlação entre os títulos de anticorpos encontrados e proteção clínica, a interação entre as vacinas de rotavírus e VOP administradas concomitantemente deve ser analisada quanto à segurança, em especial, quanto ao risco de intussuscepção. Os achados de menor replicação do vírus vacinal de rotavírus com a administração concomitante à VOP dão suporte (plausibilidade biológica) para a hipótese de menor risco de intussuscepção associada à vacina rotavírus quando esta é administrada concomitantemente à VOP em comparação à administração simultaneamente com a VIP. A modificação do nosso calendário vacinal, com incorporação da VIP nas duas primeiras doses, constituiu uma oportunidade de avaliar o papel das vacinas de poliomielite (VOP e VIP) na ocorrência de intussuscepção associada à vacina VORH. A introdução da VIP nas duas primeiras doses, administradas concomitantemente com a VORH, poderia deslocar o risco de intussuscepção intestinal temporalmente relacionada à vacina rotavírus para a primeira dose (28, 31-33).

Entretanto, apesar de ser o primeiro estudo, que temos conhecimento, que tentou avaliar a interferência das vacinas rotavírus e poliomielite na ocorrência de intussuscepção, nosso estudo não encontrou diferença significativa na taxa de notificação relativa de intussuscepção após a primeira ou segunda doses da vacina

rotavírus, nos períodos VOP e VIP, tanto para o período de sete dias como para o período de 21 dias após a vacinação.

A utilização de dados da vigilância de agravos de notificação compulsória, como a intussuscepção intestinal e os eventos adversos pós-vacinação (EAPV), é ferramenta útil e potencialmente importante para a identificação de características e especificidades locais, como frequência do evento, sazonalidade e estabelecimento de relação com outros imunobiológicos utilizados concomitantemente. Entretanto, a redução no número de casos notificados de intussuscepção, ao longo do tempo, evidenciada pelas taxas de decréscimo médio anual de 7,47% (IC95%, -0,075 - 0,008) para os casos associados à primeira dose da vacina rotavírus e, decréscimo médio anual de 18,51% (IC95%, -0,119 - 0,059) para os casos associados à segunda dose da vacina rotavírus, principalmente a partir de 2009, resultou em pequeno número de casos notificados no período VIP, que pode ter comprometido a análise do efeito das vacinas de pólio no risco de intussuscepção associada à vacina de rotavírus.

Diante da queda importante dos casos notificados de intussuscepção ao SI-EAPV/SII, inclusive em um momento no qual a vigilância sentinela ainda estava ativa, optamos por recorrer às informações do banco de dados do SIH-SUS, a fim de comparar os números e as taxas de notificação e de internação por intussuscepção, para compreender melhor a ocorrência desta morbidade e, indiretamente, avaliar a qualidade dos dados de notificação. Em que pese a diferença na idade dos casos registrados (SI-EAPV/SII, de 6 semanas a 11 meses e 29 dias, enquanto o SIH capta todos os menores de um ano) e a diferente cobertura dos dois sistemas (a notificação de eventos adversos pós-vacinação é compulsória no Brasil, desde 2005, e válida para todo o sistema de saúde, inclusive para a saúde suplementar, enquanto o SIH registra apenas as hospitalizações pagas pelo SUS), a diferença numérica entre os registros de notificação ao SI-EAPV (325 casos) e de internação no SIH-SUS (1.053 internações por intussuscepção) evidenciou a subnotificação aos Sistemas de Vigilância de intussuscepção (SIEAPV e SVSII).

Essa diferença numérica pode ser ainda maior, se considerarmos que o SIH registra apenas as hospitalizações pagas pelo SUS, que tem cobertura estimada em

75,2% do total de hospitalizações em menores de 17 anos, muito embora a cobertura do SUS seja maior em casos de eventos agudos e graves, como é o caso de intussuscepção (60). Ainda que, provavelmente, existam algumas diferenças de cobertura nessa faixa etária tão ampla (até 17 anos), além de variações regionais de acordo com o Estado ou tipo de internação (clínica ou cirúrgica), os dados de cobertura pelo SUS apresentam certa estabilidade ao longo do tempo (60).

Entretanto, é importante lembrar que o banco de dados do SIH/SUS disponibilizado pelo DATASUS online, ao qual tivemos acesso, é anônimo, não permitindo a identificação de reinternações e transferências de hospitais (50). Assim, não podemos excluir a possibilidade de duplas contagens do mesmo paciente nas 1.053 internações por intussuscepção, porém é improvável que toda a diferença observada entre o número de notificações e de hospitalizações seja decorrente de dupla contagem das hospitalizações.

Outro ponto fundamental para a diferença entre os números é o fato do SIH-SUS ser um sistema essencialmente voltado para o faturamento e o SI-EAPV um mecanismo de vigilância passiva. Como condição clínica grave e frequentemente associada a procedimentos invasivos e caros, é plausível supor que o número registrado de internações por intussuscepção registradas no SIH-SUS seja mais próximo da realidade, o que sugere perda de sensibilidade da vigilância de EAPV e da Vigilância Sentinela de intussuscepção ao longo dos anos. Uma característica dos sistemas de vigilância passiva de eventos adversos pós-vacinação é a maior sensibilidade para eventos associados a novas vacinas, introduzidas há pouco tempo no programa de vacinação, e para eventos graves (como é o caso da intussuscepção), que são aqueles que resultam em morte, risco à vida, incapacidade permanente ou significativa, ou hospitalização. Logo após a introdução de uma nova vacina no programa, a sensibilização dos profissionais de saúde em detectar esses eventos adversos pós-vacinação é máxima, e caso não haja estratégias permanentes de sensibilização, como por exemplo, treinamento periódicos da equipe de saúde, distribuição de informativos sobre os eventos adversos, é esperada perda da sensibilidade do sistema de vigilância ao longo do tempo (61).

A vigilância sentinela baseada em hospitais desempenhou importante papel, contribuindo com grande número de casos nos primeiros anos da nossa série de casos (2006 até 2010), assim como o estudo de vigilância ativa de intussuscepção associada à VORH, da OPAS, que foi importante para alimentar o sistema de vigilância durante a sua execução (agosto 2008 a janeiro de 2010).

O modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento é uma estratégia útil para interpretação de dados referentes a eventos adversos pós-vacinação, uma vez que o controle implícito das variáveis de confusão que não variam no tempo dispensa a necessidade de controles externos e dados populacionais sobre vacinação. Os dois períodos de risco avaliados neste estudo encontram-se em acordo com as descrições prévias de risco aumentado de intussuscepção na primeira semana após a vacina rotavírus, e os períodos de risco utilizados na literatura (sete e 21 dias após a vacinação) quando utilizados modelos SCCS para avaliar risco de eventos adversos após a vacina rotavírus (16). Para todas as análises, considerou-se período controle de 31 a 60 dias após vacinação, quando a ocorrência de intussuscepção não é considerada associada à vacina rotavírus, conforme definição adotada neste estudo (28, 30, 31, 62).

O acesso aos dados exclusivamente através de registros da vigilância é um importante limite do nosso estudo, tendo em vista a heterogeneidade no padrão de registro das notificações de intussuscepção ao longo do tempo, bem como a indisponibilidade de informações referentes à vacinação de poliomielite. A heterogeneidade da vigilância de eventos adversos pós-vacinação não é exclusiva dos nossos dados, tendo sido apontada, por Jiang e colaboradores, em 2013, como principal limitação da revisão da literatura, na qual identificaram 82 estudos, com descrição de 44.454 ocorrências de intussuscepção (63). Além disso, como a intussuscepção é um evento raro, especialmente em crianças menores de três meses, pequenas modificações nos números absolutos podem desviar a tendência de ocorrência do evento para a primeira ou segunda dose da vacina, sem necessariamente refletirem mudanças reais nas tendências (43).

A distribuição por idade em semanas das hospitalizações por intussuscepção registrados pelo SIH-SUS (Figura 6) apresenta similaridade com a curva de incidência natural de intussuscepção intestinal dos EUA (Figura 8), extraída de artigo de Tate J.E. e colaboradores (53). Apesar de não existirem dados brasileiros publicados, ambas apresentam pico em 20-24 semanas.

Em relação às características clínicas dos casos notificados, assim como outros países de baixa e média renda, nossos dados mostram alta proporção de tratamento cirúrgico (91,27%) e letalidade (3,6%), reforçando a necessidade de investimento na prevenção / vacinação, bem como na diversidade de arsenal diagnóstico e terapêutico não invasivos. A rede africana de vigilância de intussuscepção (African Intussusception Surveillance Network) foi uma vigilância ativa, durante o período de fevereiro de 2012 até dezembro de 2016, realizada em hospitais sentinelas de sete países: Etiópia, Gana, Quênia, Malawi, Tanzânia, Zâmbia e Zimbábue. Foram identificados 717 casos de intussuscepção em crianças menores de um ano de idade que foram incluídos em uma série de casos autocontrolados. A maioria (87%) também foi tratada cirurgicamente, porém a taxa de letalidade foi superior (12%), possivelmente justificada pelas dificuldades ainda maiores no acesso aos serviços de saúde. Não houve identificação de cluster de casos de intussuscepção em nenhum dos períodos analisados (primeira semana, primeiros 21 dias ou o intervalo do oitavo ao vigésimo primeiro dia pós qualquer uma das doses da vacina). Não foi observado aumento do risco de intussuscepção nos primeiros sete dias após a primeira dose (incidência relativa de 0,25, IC95% < 0,001 – 1,16), ou após a segunda dose da vacina rotavírus (incidência relativa de 0,76, IC95% 0,16 – 1,87). Entretanto, os autores ressaltam alguns aspectos, como a idade mais precoce em que as crianças foram vacinadas (entre seis e dez semanas), a menor replicação intestinal de vacinas orais em países de baixa e média renda, além da possível interferência da VOP (62).

Ainda que seja fundamental destacarmos as limitações das bases dos dados utilizados, reunimos dados provenientes do Estado mais populoso do Brasil e com grande distribuição de serviços de atenção à saúde primária, secundária e terciária, conferindo boa representatividade dos achados. Por registrar um maior número de casos, que

consideramos mais próximo da realidade, a análise dos dados de hospitalização por intussuscepção poderia fornecer resultados mais fidedignos, entretanto, não há registro de vacinação no SIH, não sendo possível a avaliação da associação da intussuscepção com a VORH e o possível efeito das vacinas de pólio (VOP ou VIP) na ocorrência deste evento.

7 CONCLUSÕES

7. Conclusões

- As diferentes análises realizadas não encontraram diferenças significativas nas taxas de notificação relativa (TNR) de intussuscepção, conforme a dose de vacina rotavírus e a vacina de pólio administrada (VOP ou VIP), nos dois períodos de risco considerados (7 e 21 dias pós-vacinação);
- O modelo de série de casos autocontrolados (SCCS) com exposição dependente do evento encontrou aumento de risco de intussuscepção temporalmente associada à vacina rotavírus nos primeiros 7 e 21 dias após as duas doses da vacina, independentemente da vacina de pólio (VOP ou VIP) administrada concomitantemente;
- No período histórico VOP, a taxa de notificação relativa (TNR) de intussuscepção nos primeiros sete dias após a primeira dose da vacina rotavírus foi 4,38 vezes (IC95% 2,7 – 7,11, $p < 0,001$) a do período controle (31-60 dias), e nos primeiros sete dias após a segunda dose da vacina, a TNR foi 4,09 vezes (IC95% 2,55 – 6,56, $p < 0,001$) a do período controle. No período VIP, a TNR de intussuscepção nos primeiros sete dias após a primeira dose da vacina rotavírus foi 4,16 vezes (IC 95% 1,93 – 8,98, $p < 0,001$) a do período controle, enquanto após a segunda dose da vacina rotavírus, a TNR foi 4,58 vezes (IC95% 1,72 – 12,18, $p < 0,002$) a do período controle;
- No período histórico VOP, a TNR de intussuscepção nos primeiros 21 dias após a primeira dose da vacina rotavírus foi 1,61 vezes (IC95% 1,04 – 2,48 $p = 0,033$) a do período controle (31-60 dias) e após a segunda dose da vacina rotavírus, a TNR de intussuscepção foi 2,36 vezes (IC95% 1,55 – 3,57, $p < 0,001$) a do período controle. No período VIP, a TNR de intussuscepção intestinal, nos primeiros 21 dias após a primeira dose da vacina, foi 2,12 vezes (IC95% 1,13 – 3,97, $p = 0,019$) a do período controle. Após a segunda dose da vacina rotavírus, a taxa de notificação foi 3,74 (IC95% 1,63 – 38,58, $p < 0,002$) vezes a do período controle;

- Houve redução das taxas anuais de notificação de intussuscepção em crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias durante o período analisado (principalmente a partir de 2009), havendo variação de 12,76 por 100.000 nascidos vivos, registrado no ano de 2006, para 1,47 por 100.000 nascidos vivos, no ano de 2017;
- As taxas anuais de hospitalização de crianças menores de um ano de idade por intussuscepção no SUS apresentaram valores estáveis ao longo dos 10 anos avaliados, com tendência a aumento nos últimos três anos, variando de 11,27 por 100.000 nascidos vivos, registrado no ano de 2006, e 17 por 100.000 nascidos vivos, no ano de 2017;
- A comparação das taxas anuais de notificação e hospitalização por intussuscepção aponta subnotificação aos sistemas de vigilância de intussuscepção e de eventos adversos pós vacinação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências bibliográficas

1. Linhares AC, Justino MC. Rotavirus vaccination in Brazil: effectiveness and health impact seven years post-introduction. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(1):43-57.
2. WHO WHO. Rotavirus Vaccines:WHO Position Paper - January 2013. Geneva2013. p. 49-64.
3. IHME IfHMaE. *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Seattle, WA2018.
4. Sartori AM, Valentim J, de Soárez PC, Novaes HM. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(2):92-100.
5. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Hospitalizations and Deaths Among Children <5 Years Old: 2006-2019. *J Infect Dis*. 2020;222(10):1731-9.
6. Flannery B, Samad S, de Moraes JC, Tate JE, Danovaro-Holliday MC, de Oliveira LH, et al. Uptake of oral rotavirus vaccine and timeliness of routine immunization in Brazil's National Immunization Program. *Vaccine*. 2013;31(11):1523-8.
7. 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.
8. 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.
9. Carvalho-Costa FA, de Assis RMS, Fialho AM, Araújo IT, Silva MF, Gómez MM, et al. The evolving epidemiology of rotavirus A infection in Brazil a decade after the introduction of universal vaccination with Rotarix®. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):42.
10. Veronesi R. *Tratado de Infectologia*. 5ª edição ed. Focaccia R, editor. São Paulo: Editora Atheneu; 2015.
11. Parashar UD, Cortese MM, Offit P. Rotavirus Vaccines. In: Elsevier, editor. *Plotkin's Vaccines*. 1. Philadelphia2017.
12. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005;15(1):29-56.
13. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1022-8.
14. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1339-48.
15. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception - Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(10):2580-9.
16. Willame C, Chevart B, Aris E, Vetter V, Cohet C. Association between rotavirus gastroenteritis and intussusception: suggested evidence from a retrospective study in claims databases in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2020:1-9.
17. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(15):255-62.
18. Restivo V, Costantino C, Giorgianni G, Cuccia M, Tramuto F, Corsello G, et al. Case-control study on intestinal intussusception: implications for anti-rotavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(12):1135-41.
19. BATTERY JP, STANDISH J, BINES JE. Intussusception and rotavirus vaccines: consensus on benefits outweighing recognized risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):772-3.
20. CDC. *Withdrawal of Rotavirus Vaccine Recommendation*. 48 ed. United States1999b. p. 1007.
21. Rennels MB, Parashar UD, Holman RC, Le CT, Chang HG, Glass RI. Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):924-5.

22. CDC. Intussusception Among Recipients of Rotavirus Vaccine. 1998-1999:577-81.
23. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344(8):564-72.
24. WHO WHO. Weekly epidemiological record. Geneva2014. p. 325 - 8.
25. CVE CdVEPAV. Vacina contra rotavírus. *Rev Saúde Pública*. São Paulo2006. p. 355-8.
26. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
27. IVAC IVAC. VIEW-hub Report: Global Vaccine Introduction and Implementation. In: Health JHBSoP, editor. 2020.
28. Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E. The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: A self-controlled case-series evaluation. *Vaccine*. 2016;34(32):3684-9.
29. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccine (Rotavac) in Indian infants: A self-controlled case series analysis. *Vaccine*. 2020.
30. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2283-92.
31. Tate JE, Yen C, Steiner CA, Cortese MM, Parashar UD. Intussusception Rates Before and After the Introduction of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2016;138(3).
32. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahonill-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370(6):503-12.
33. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;370(6):513-9.
34. Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics*. 2013;131(6):1042-9.
35. McGeoch LJ, Finn A, Marlow RD. Impact of rotavirus vaccination on intussusception hospital admissions in England. *Vaccine*. 2020;38(35):5618-26.
36. England PH. Poliomyelitis. *Green Book*2013.
37. Bonaldo G, Nosedà R, Ceschi A, Vaccheri A, Motola D. Evaluation of the safety profile of rotavirus vaccines: a pharmacovigilance analysis on American and European data. *Sci Rep*. 2020;10(1):13601.
38. PNI PNdi. Informe Técnico da Introdução da Vacina Inativada Poliomielite (VIP). In: Saúde SdVe, Epidemiológica DdV, Saúde Md, editors. Brasília2012.
39. Domingues CMAS, de Fátima Pereira S, Cunha Marreiros AC, Menezes N, Flannery B. Introduction of Sequential Inactivated Polio Vaccine—Oral Polio Vaccine Schedule for Routine Infant Immunization in Brazil’s National Immunization Program. *The Journal of infectious diseases*. 2014;vol. 210.
40. MS/DATASUS.
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11637&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pni/cnv/dpni> 2018 [
41. MS/SVS. Norma Técnica do Programa de Imunização. In: Imunizações CPdAe, Epidemiológica CdV, editors. São Paulo2016.
42. MS/SVS. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª edição ed. Brasília DF2014.
43. Fernandes EG, Leshem E, Patel M, Flannery B, Pellini AC, Veras MA, et al. Hospital-based surveillance of intussusception among infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(2):181-7.
44. Tapiainen T, Bar G, Bonhoeffer J, Heininger U. Evaluation of the Brighton Collaboration case definition of acute intussusception during active surveillance. *Vaccine*. 2006;24(9):1483-7.
45. Renoiner EIM. Invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade: perfil clínico-epidemiológica antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus no calendário básico de

- vacinação brasileiro. Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical 2012.
46. Brasil MdS. <http://datasus1.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitales/sihsus>.
 47. Bittencourt SA, Camacho LA, Leal Mdo C. [Hospital Information Systems and their application in public health]. *Cad Saude Publica*. 2006;22(1):19-30.
 48. Brasil MdS. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde In: Organização Pan-Americana da Saúde FaoOC, editor. Falando sobre os sistemas de informação em saúde no Brasil Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
 49. Stopa SRea. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. . *Revista de Saúde Pública* [online]; 2017.
 50. Brasil MdS. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde In: Organização Pan-Americana da Saúde FaoOC, editor. Produção e disseminação de informações sobre saúde no Brasil. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
 51. Brasil MdS. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde In: Organização Pan-Americana da Saúde FaoOC, editor. Falando sobre os sistemas de informação em saúde no Brasil. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
 52. G. FPWHWY. Self-Controlled Case Series Studio A modelling Guide with R. 1ª: Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2018. p. 362 p.
 53. Tate JE, Simonsen L, Viboud C, Steiner C, Patel MM, Curns AT, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1125-32.
 54. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, et al. Intussusception Risk and Disease Prevention Associated With Rotavirus Vaccines in Australia ' s National Immunization Program. *Clinical Infectious Disease*. 2013.
 55. Health. ISDo. Vaccine history timeline Victoria, Australia [Available from: <https://www2.health.vic.gov.au/public-health/immunisation/immunisation-schedule-vaccine-eligibility-criteria/vaccine-history-timeline>].
 56. Patel M, Steele AD, Parashar UD. Influence of oral polio vaccines on performance of the monovalent and pentavalent rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A30-5.
 57. Parker EP, Ramani S, Lopman BA, Church JA, Iturriza-Gómara M, Prendergast AJ, et al. Causes of impaired oral vaccine efficacy in developing countries. *Future Microbiol*. 2018;13(1):97-118.
 58. Taniuchi M, Platts-Mills JA, Begum S, Uddin MJ, Sobuz SU, Liu J, et al. Impact of enterovirus and other enteric pathogens on oral polio and rotavirus vaccine performance in Bangladeshi infants. *Vaccine*. 2016;34(27):3068-75.
 59. Saha D, Ota MOC, Pereira P, Buchy P, Badur S. Rotavirus vaccines performance: dynamic interdependence of host, pathogen and environment. *Expert Rev Vaccines*. 2021:1-13.
 60. da Silva ZP, Ribeiro MC, Barata RB, de Almeida MF. Socio-demographic profile and utilization patterns of the public healthcare system (SUS), 2003-2008. *Cien Saude Colet*. 2011;16(9):3807-16.
 61. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SA, Freitas FR. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):173-84.
 62. Tate JE, Mwenda JM, Armah G, Jani B, Omoro R, Ademe A, et al. Evaluation of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1521-8.
 63. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One*. 2013;8(7):e68482.

ANEXOS

ANEXO 1 – Número de nascidos vivos, número de doses de vacinas de rotavírus administradas (VORH e RV5) e cobertura vacinal por dose (D1 e D2) e ano de administração. Estado de São Paulo, 2006 a 2017

ANO	Primeira DOSE					Segunda DOSE			
	Número de nascidos vivos*	Número de doses VORH D1	Número de doses – RV5 D1	TOTAL de doses D1	Cobertura D1	Número de doses – VORH D2	Número de doses – RV5 D2	TOTAL de doses D2	Cobertura D2
2006	603368	483228	0	483228	80,09	339026	0	339026	56,19
2007	595408	565361	0	565361	94,95	515076	0	515076	86,51
2008	601795	576074	0	576074	95,73	522691	0	522691	86,86
2009	598473	584373	0	584373	97,64	535972	0	535972	89,56
2010	601352	582021	0	582021	96,79	534019	0	534019	88,80
2011	610222	606837	0	606837	99,45	562206	0	562206	92,13
2012	616608	600626	0	600626	73,02	547863	0	547863	64,87
2013	610896	623959	4124	628083	102,81	591132	3898	595030	97,40
2014	625687	612809	16709	629518	100,61	564049	14606	578655	92,48
2015	634026	619246	19138	638384	100,69	575442	17131	592573	93,46
2016	601437	556827	15629	572456	95,18	551534	13550	565084	93,96
2017	611803	562218	15285	577503	94,39	545413	12758	558171	91,23

Fonte: *SINASC; DATASUS/SI-PNI, acesso em 14/08/2020

ANEXO 2 – Número de nascidos vivos, número de doses de vacinas de poliomielite (VOP e VIP) e cobertura vacinal por dose (D1, D2, D3) e ano de administração. Estado de São Paulo, 2006 a 2017

ANO	Número de nascidos vivos*	Esquema Sequencial				Esquema Sequencial				Esquema Sequencial			
		1ª dose VOP	1ª dose VIP	VIP/VOP 1ª dose	Cobertura 1ª dose	2ª dose VOP	2ª dose VIP	VIP/VOP 2ª dose	Cobertura 2ª dose	3ª dose VOP	3ª dose VIP	VIP/VOP 3ª dose	Cobertura 3ª dose
2006	603368	606232	15777	-	103,09	602353	14157	-	102,18	601277	20590	-	103,07
2007	595408	582732	16473	-	100,64	581080	14653	-	100,05	582688	17248	-	100,76
2008	601795	583472	18812	-	100,08	570477	16507	-	97,54	573925	15305	-	97,91
2009	598473	587746	21199	-	101,75	577754	18569	-	99,64	583449	16674	-	100,28
2010	601352	583369	18526	-	100,09	573335	16523	-	98,09	569655	14568	-	97,15
2011	610222	615207	22328	-	104,48	589931	19500	-	99,87	590179	16944	-	99,49
2012	616608	397705	28797	193830	100,60	464569	24202	91380	94,09	544470	18148	20389	94,55
2013	610896	6496	22732	604861	103,80	5372	21424	582214	99,69	93667	13002	500636	99,41
2014	625687	3231	9312	594414	97,01	1906	7915	566701	92,14	11671	5187	562331	92,57
2015	634026	3297	36650	588266	99,08	1207	34233	551831	92,63	38017	7773	557940	95,22
2016	601437	1368	515137	67285	97,07	1049	517293	65027	97,00	73835	454509	54653	96,93
2017	611803	1397	579383	385300	157,90	625	564972	20985	95,88	27174	523289	19563	93,17

Fonte: *SINASC; DATASUS/SI-PNI, acesso em 14/08/2020

ANEXO 3 – HOSPITAIS SENTINELA NO ESTADO DE SÃO PAULO

Hospital	Município
Centro Hospitalar do Município de Santo André	Santo André
Conjunto Hospitalar de Sorocaba	Sorocaba
Hospital da Criança	São Paulo
Hospital das Clínicas	São Paulo
Hospital das Clínicas	Botucatu
Hospital de Base	São José do Rio Preto
Hospital Estadual de Sumaré	Sumaré
Hospital Estadual do Grajaú	São Paulo
Hospital Infantil Cândido Fontoura	São Paulo
Hospital Infantil Menino Jesus	São Paulo
Hospital Municipal Carmino Caricchio	São Paulo
Hospital Municipal de São José dos Campos	São José dos Campos
Hospital Municipal Dr Mario Gatti	Campinas
Hospital Regional do Vale do Ribeira	Pariquera-Açu
Hospital Regional Sul	São Paulo
Hospital São Paulo	São Paulo
Hospital Universitário de Taubaté	Taubaté
Hospital Mandaqui	São Paulo
Santa Casa de Barretos	Barretos
Santa Casa de Franca	Franca
Santa Casa de Mococa	Mococa
Santa Casa de São Carlos	São Carlos
Hospital Santa Marcelina	São Paulo
Hospital Sorocaba	Sorocaba

ANEXO 4 – INSTRUMENTO PARA A INVESTIGAÇÃO DE CASO DE INVAGINAÇÃO INTESTINAL



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA/CCD/SES-SP
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO

CVE CENTRO DE VIGILÂNCIA
EPIDEMIOLÓGICA
"Prof. Alexandre Vranjac"

Instrumento para a Investigação de Caso de Invaginação Intestinal

Data do Preenchimento ____/____/____ Nº DE ORDEM _____

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome _____	
Data de Nascimento ____/____/____	Sexo [] M - Masculino F - Feminino I - Ignorado
Raça/ Cor [] 1 - Branca 2 - Negra 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	Peso _____ Kg Estatura _____ cm
Endereço Residencial _____	
Bairro _____	Telefone: () _____
Município _____	UF _____ DIR _____

2. DADOS MATERNOS

Nome da Mãe _____	
Data de Nascimento ____/____/____	Anos de Estudos Completos _____

3. ANTECEDENTES NEONATAIS

Peso ao Nascer (gramas) _____	Prematuridade (< 37 semanas de gestação) [] 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
Se prematuro, qual a idade gestacional (em semanas)? _____	

4. ANTECEDENTES VACINAIS

Vacina Contra Rotavírus [] 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Unidade de Saúde (ou Clínica Privada) _____	
SUVIS _____	Município _____	DIR _____	UF _____
Data da 1ª. Dose ____/____/____	Nº Lote _____	Data de Validade ____/____/____	Laboratório Produtor _____
Data da 2ª. Dose ____/____/____	Nº Lote _____	Data de Validade ____/____/____	Laboratório Produtor _____
Vacinas Aplicadas no Mesmo Dia da Vacina Contra Rotavírus 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
[] BCG [] HEPATITE B [] TETRAVALENTE [] SABIN [] SALK [] PNEUMO 7-VALENTE			
[] OUTRAS (especifique) _____			
Data de Aplicação da Última Dose da Vacina SABIN (anterior ou concomitante à vacina de Rotavírus) ____/____/____			

5. FATORES PREDISPOANTES PARA INVAGINAÇÃO INTESTINAL 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

[] Malformação Gastrointestinal	[] Cirurgia Abdominal Prévia	[] Pólipos Intestinais	[] Divertículo de Meckel
[] Malformação Vascular Intestinal	[] Fibrose Cística (Mucoviscidose)	[] Doença de Hirschsprung (Megacólon congênito)	[] IVAS Data do início dos Sintomas ____/____/____
[] Diarréia Aguda Data do Início dos Sintomas ____/____/____	[] História Familiar de Invaginação	[] Outras Lesões Gastrointestinais Especifique _____	

6. HISTÓRICO ALIMENTAR

[] 1 - Apenas Leite Materno 2 - Apenas Leite Artificial 3 - Aleitamento Misto 9 - Ignorado

7. DOENÇA ATUAL

Data do Diagnóstico de Invaginação ____/____/____	Data do Início dos Sintomas ____/____/____	Intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico (em horas) ____h (somente até 24 horas após)	Data da Internação ____/____/____
Hospital de Internação			
Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Vômitos	<input type="checkbox"/> Vômitos de estase / biliosos
<input type="checkbox"/> Ruídos hidroaéreos diminuídos ou ausentes	<input type="checkbox"/> Palidez	<input type="checkbox"/> Letargia	<input type="checkbox"/> Dor abdominal
<input type="checkbox"/> Enterorragia	<input type="checkbox"/> Presença de fezes com sangue (geléia de morango)	<input type="checkbox"/> Prolapso intestinal	<input type="checkbox"/> Distensão abdominal
<input type="checkbox"/> Massa retal palpável	<input type="checkbox"/> Presença de sangue no toque retal		
<input type="checkbox"/> Massa abdominal palpável – (especifique o local) _____			
<input type="checkbox"/> Outros (especifique) _____			
Exames Radiológicos 1 - Normal 2 - Alterado 3 - Não realizado 9 - Ignorado			
<input type="checkbox"/> Raio X simples de abdome	<input type="checkbox"/> Raio X contrastado de abdome	<input type="checkbox"/> Ultrassom de abdome	<input type="checkbox"/> Tomografia de abdome
<input type="checkbox"/> Outros (especifique) _____			
Descrever anormalidades encontradas em exames radiológicos alterados			

8. TRATAMENTO

<input type="checkbox"/> 1 - Redução incruenta	<input type="checkbox"/> 2 - Cirúrgico	<input type="checkbox"/> 3 - Redução incruenta e cirúrgico	<input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	Data do Procedimento ____/____/____
Descreva o tipo de tratamento _____				
<input type="checkbox"/> Ocorreram complicações? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				Especifique _____

9. EVOLUÇÃO

<input type="checkbox"/> 1 - Cura	<input type="checkbox"/> 2 - Óbito	<input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	Data da Alta/Óbito ____/____/____
Causa(s) do Óbito (especifique) _____			

10. CLASSIFICAÇÃO DO CASO

<input type="checkbox"/> 1 - Confirmado	<input type="checkbox"/> 2 - Provável	<input type="checkbox"/> 3 - Em investigação
---	---------------------------------------	--

11. CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO DO CASO

<input type="checkbox"/> 1 - Cirúrgico	<input type="checkbox"/> 2 - Radiológico	<input type="checkbox"/> 3 - Autópsia	<input type="checkbox"/> 4 - Critério de sinais e sintomas	<input type="checkbox"/> 9 - Ignorado
--	--	---------------------------------------	--	---------------------------------------

12. OBSERVAÇÕES (PRINCIPALMENTE SE CASO EM INVESTIGAÇÃO)

13. FONTE(S) DE IDENTIFICAÇÃO DO CASO 1 - Sim 2 - Não

<input type="checkbox"/> AIH	<input type="checkbox"/> Serviço de Cirurgia	<input type="checkbox"/> Serviço de Radiologia	<input type="checkbox"/> Outras (especifique) _____
------------------------------	--	--	---

14. DADOS DO ENTREVISTADOR

Nome do Entrevistador	Nome do Cirurgião
Hospital	
Serviço	Telefone () _____

ORIENTAÇÕES

IMPORTANTE: TODOS OS CASOS SUSPEITOS DE INVAGINAÇÃO INTESTINAL ATÉ 42 DIAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA CONTRA ROTAVÍRUS DEVEM SER IMEDIATAMENTE NOTIFICADOS À VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA LOCAL, REGIONAL E CENTRAL (FONE: 0800- 555466), COM O PREENCHIMENTO DA FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-IMUNIZAÇÃO.

ANEXO 5 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PÓS IMUNIZAÇÃO



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO

CVE CENTRO DE VIGILÂNCIA
EPIDEMIOLÓGICA
"Prof. Alexandre Vranjac"

FICHA DE NOTIFICAÇÃO EVENTOS ADVERSOS PÓS IMUNIZAÇÃO

DATA DA NOTIFICAÇÃO: / /

01- IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE						
NOME						
SEXO	<input type="checkbox"/> MASC. <input type="checkbox"/> FEM.	DATA DE NASCIMENTO	IDADE EM QUE RECEBEU A(S) VACINA(S)			
			ANOS	MESES	DIAS	
ENDEREÇO						
BAIRRO		MUNICÍPIO			(DDD)-TELEFONE	
02- UNIDADE OU POSTO DE APLICAÇÃO DE VACINAS						
NOME DO LOCAL				CÓDIGO DA UNIDADE		GVE
BAIRRO		MUNICÍPIO			(DDD)-TELEFONE	
03- IDENTIFICAÇÃO DO NOTIFICANTE						
NOME				FUNÇÃO		
UNIDADE				CÓDIGO DA UNIDADE		GVE
BAIRRO		MUNICÍPIO			(DDD)-TELEFONE	
04- VACINA(S) ADMINISTRADA(S) NOS ÚLTIMOS 30 DIAS*						
VACINAS	DOSE (1ª, 2ª, 3ª, ETC) REFORÇO (1ª, 2ª, 3ª, ETC)	DATA DA APLICAÇÃO	LABORATÓRIO	NÚMERO DE LOTE	VIA LOCAL DE APLICAÇÃO	DATA DE VENCIMENTO
01		/ /				/ /
02		/ /				/ /
03		/ /				/ /
04		/ /				/ /
05		/ /				/ /
*NÃO CONSIDERAR ESTE LIMITE NOS CASOS SUSPEITOS DE EVENTOS ASSOCIADOS À VACINA BCG-ID E POLIOMIELITE.						
05- EVENTOS ADVERSOS						
A- MANIFESTAÇÕES LOCAIS						
<input type="checkbox"/> DOR E/OU RUBOR <input type="checkbox"/> NÓDULO <input type="checkbox"/> ATROFIA NO LOCAL DE APLICAÇÃO <input type="checkbox"/> REAÇÃO DE ARTHUS (reação local grave extensa e ou com necrose) <input type="checkbox"/> ABSCESSO (Tumoração com conteúdo líquido no local da aplicação) <input type="checkbox"/> QUENTE (calor, rubor) <input type="checkbox"/> FRIO <input type="checkbox"/> LINFADENITE REGIONAL <input type="checkbox"/> menor ou igual a 3 cm <input type="checkbox"/> não supurada <input type="checkbox"/> maior que 3cm. Diâmetro: _____ <input type="checkbox"/> supurada Cadeia(s) acometidas(s): _____ <input type="checkbox"/> ÚLCERA MAIOR DO QUE 1 (UM) CENTÍMETRO <input type="checkbox"/> GRANULOMA <input type="checkbox"/> QUELÓIDE <input type="checkbox"/> OUTRAS, Descreva: _____						
B- MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS.						
<input type="checkbox"/> CEFALÉIA <input type="checkbox"/> NÁUSEAS <input type="checkbox"/> DIARRÉIA <input type="checkbox"/> VÔMITOS <input type="checkbox"/> CIANOSE DE EXTREMIDADE <input type="checkbox"/> MAL-ESTAR <input type="checkbox"/> IRRITABILIDADE <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> TONTURA <input type="checkbox"/> MIALGIA <input type="checkbox"/> EXANTEMA <input type="checkbox"/> ICTERÍCIA <input type="checkbox"/> PAROTIDITE <input type="checkbox"/> PANCREATITE <input type="checkbox"/> ORQUITE <input type="checkbox"/> FEBRE <input type="checkbox"/> < 38,0°C <input type="checkbox"/> 38,0°C a 39,4°C <input type="checkbox"/> >39,5°C <input type="checkbox"/> NÃO-MEDIDA <input type="checkbox"/> CHORO PERSISTENTE (contínuo, por mais de 3 horas) <input type="checkbox"/> EPISÓDIO HIPOTÔNICO-HIPORRESPONSIVO (início súbito com palidez, hipotonia e diminuição da resposta a estímulos, com ou sem perda da consciência). <input type="checkbox"/> ADENOPATIA. Cadeia(s) acometida(s): _____ <input type="checkbox"/> ARTROPATIA <input type="checkbox"/> ARTRALGIA <input type="checkbox"/> ARTRITE Localização: _____ <input type="checkbox"/> OSTEOMIELITE <input type="checkbox"/> ICTERÍCIA <input type="checkbox"/> PÚRPURA. Número de plaquetas: _____ Localização: _____ <input type="checkbox"/> OUTRAS, Descreva: _____						

C- MANIFESTAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE			
<input type="checkbox"/> REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE	<input type="checkbox"/> até 2 horas, especifique: _____		
<input type="checkbox"/> CHOQUE ANAFILÁTICO	<input type="checkbox"/> mais que 2 horas, especifique: _____		
D- MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS			
<input type="checkbox"/> ATAXIA	<input type="checkbox"/> ENCEFALITE	<input type="checkbox"/> ENCEFALOPATIA	<input type="checkbox"/> CONVULSÃO
<input type="checkbox"/> CEREBELITE	<input type="checkbox"/> PARALISIA	Localização: _____	<input type="checkbox"/> MENINGITE ASSÉPTICA
<input type="checkbox"/> MIELITE	<input type="checkbox"/> ALTERAÇÃO DO COMPORTAMENTO. Descreva: _____		
<input type="checkbox"/> PARESIA (paralisia não completa)	<input type="checkbox"/> PARESTESIA (sensações anormais como formigamento, picada, queimação)		
<input type="checkbox"/> POLIO VACINAL	<input type="checkbox"/> Sd. GUILLAIN-BARRÉ		
<input type="checkbox"/> OUTRAS. Descreva: _____			
06- RELACIONAR AS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES, ANOTANDO O INTERVALO DE TEMPO ENTRE A APLICAÇÃO E O SEU INÍCIO, ASSIM COM A DURAÇÃO DAS MESMAS			
TIPO DE MANIFESTAÇÃO	VACINA ASSOCIADA	INTERVALO (minutos, horas, dias)	DURAÇÃO
07- RELACIONAR OS EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS, COM AS RESPECTIVAS DATAS E RESULTADOS			
DATA DO EXAME	TIPO DE EXAME	RESULTADO	
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
08- ANTECEDENTES PESSOAIS			
A- APRESENTOU EVENTO ADVERSO EM DOSE ANTERIOR?			
<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	especifique: _____	
B- DOENÇAS PRE-EXISTENTES:			
<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	especifique: _____	
C- SOROLOGIA ANTI-HIV:			
<input type="checkbox"/> POSITIVO	<input type="checkbox"/> NEGATIVO	<input type="checkbox"/> RESULTADO IGNORADO	<input type="checkbox"/> NÃO-REALIZADO
09- ANTECEDENTES FAMILIARES (DOENÇA NEUROLÓGICA, IMUNODEFICIÊNCIA, ETC)			
Especifique: _____			
10- HOSPITALIZAÇÃO			
NOME DO HOSPITAL		CÓDIGO DA UNIDADE	
MUNICÍPIO		DATA DA INTERNAÇÃO: / /	DATA DA SAÍDA: / /
11- EVOLUÇÃO		12- CONDUTA	
<input type="checkbox"/> CURA	<input type="checkbox"/> ÓBITO	MANTIDO IMUNOBIOLOGICO	
DATA: / /	Sequela: _____	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO Se não, qual vacina foi indicada? _____
13- OBSERVAÇÕES			
CARIMBO E ASSINATURA DO NOTIFICANTE			CONTATO: VE MUNICIPAL/DIR CENTRAL/CVE: 0800-555466

ANEXO 6 – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA SUBSTITUIÇÃO DA VACINA ORAL DE POLIMIÉLITE (VOP) PELA VACINA INATIVADA DE POLIOMIÉLITE (VIP) NA OCORRÊNCIA DE INTUSSUSCEPÇÃO TEMPORALMENTE ASSOCIADA À VACINA DE ROTAVÍRUS

Pesquisador: Ana Marli Christovam Sartori

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78883717.7.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.370.916

Apresentação do Projeto:

Estudo ecológico onde serão analisados os dados de vigilância de vacinas da Secretaria da Saúde sobre

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o impacto do esquema vacinal de poliomielite (uso da VOP ou VIP) administrada concomitantemente à vacina rotavírus quanto à ocorrência de intussuscepção em crianças menores de um ano, no Estado de São Paulo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

nenhum risco. Estudo de dados secundários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante para a saúde pública

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

nao apresentados. Uso apenas de dado secundario

Recomendações:

nenhum

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.370.916

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_989404.pdf	10/10/2017 13:44:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_camila_martini.docx	10/10/2017 13:43:52	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Outros	Parecer_VOP.pdf	10/10/2017 13:38:18	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Outros	Cadastro_VOP.pdf	10/10/2017 13:37:14	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito
Folha de Rosto	FR_VOP.pdf	10/10/2017 13:36:18	Ana Marli Christovam Sartori	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Novembro de 2017

Assinado por:
Antonio de Padua Mansur
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br