



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA**  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva  
Doutorado em Saúde Coletiva

**INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA EM MENORES DE 2 ANOS NO BRASIL: FATORES DE RISCO E EFETIVIDADE DA VACINA ORAL MONOVALENTE CONTRA ROTAVIRUS HUMANO**

**MARIA YURY TRAVASSOS ICHIHARA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva, área de concentração em epidemiologia

Salvador-Bahia  
2014

Ficha Catalográfica  
Elaboração- Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

---

T779i Ichihara, Maria Yury Travassos.

Internação por diarreia aguda em menores de 2 anos no Brasil: fatores de risco e efetividade da vacina oral monovalente contra rotavirus humano / Maria Yury Travassos Ichihara. - Salvador: M.Y.T. Ichihara, 2014.

116 f.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. Maurício Lima Barreto

Tese (doutorado)- Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Internação por diarreia. 2. Efetividade 3. Vacina contra Rotavirus 4. Diarreia em crianças I. Título

CDU 616.34

---

**Maria Yury Travassos Ichihara**

INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA EM MENORES DE 2 ANOS NO  
BRASIL: FATORES DE RISCO E EFETIVIDADE DA VACINA ORAL  
MONOVALENTE CONTRA ROTAVIRUS HUMANO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva  
da Universidade Federal da Bahia, como requisito  
parcial para obtenção do Título de Doutor em Saúde  
Coletiva, área de concentração em epidemiologia

Orientador  
Professor Mauricio Lima Barreto

Co-orientador  
Professor Carlos Antonio de Souza Teles Santos

Salvador- Bahia  
2014

**Maria Yury Travassos Ichihara**

**INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA EM MENORES DE 2 ANOS NO BRASIL: FATORES DE RISCO E EFETIVIDADE DA VACINA ORAL MONOVALENTE CONTRA ROTAVIRUS HUMANO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva, área de concentração em epidemiologia e aprovada pelos membros da banca examinadora.

Data da defesa: 28/03/2014

Banca examinadora:

Prof<sup>o</sup>. Maurício Lima Barreto (Orientador)  
Instituto de Saúde Coletiva  
Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>a</sup>. Laura Cardoso Rodrigues  
London School of Hygiene and Tropical Medicine

Prof<sup>o</sup>. Expedito José de Albuquerque Luna  
Instituto de Medicina Tropical  
Universidade de São Paulo

Prof<sup>o</sup>. José Paulo Gagliardi Leite  
Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz

Prof<sup>a</sup>. Susan Martins Pereira  
Instituto de Saúde Coletiva  
Universidade Federal da Bahia

**Salvador-Bahia  
2014**

**À meus pais Toshio (in memorium) e Eleonora,**  
Pelos ensinamentos de valores fundamentais,  
Entre eles, o valor do aprendizado permanente.

**À Belinha,**  
Pelo amor, doçura e parceria constante,  
Tornando minha vida mais alegre e leve.

**À Yan,**  
Por sua confiança e permanência,  
Sustentando nosso vínculo com força.

## AGRADECIMENTOS

Realizar esta pesquisa não foi tarefa fácil e contou com o apoio de minha família, colegas, professores e amigos.

Ao Prof<sup>o</sup>. Maurício Barreto, orientador e amigo, pela confiança em sustentar os meus próprios caminhos, promovendo autonomia e independência durante todo o processo de aprendizagem, bases fundamentais para a formação de um pesquisador.

À Prof<sup>a</sup>. Laura Rodrigues, minha co-orientadora durante o período do doutorado sanduíche em Londres, agradeço muitíssimo à orientação firme, sábia, amiga e carinhosa. Não só contribuiu para uma boa experiência de estudos na London School of Hygiene and Tropical of Medicine, como também proporcionou momentos de aprendizagem muito prazerosos.

Agradeço de forma especial ao meu co-orientador Carlos Antonio de Souza Teles Santos, pela sua disponibilidade e seu apoio fundamental nas análises estatísticas e na interpretação dos resultados.

À Prof<sup>a</sup>. Maria da Glória Teixeira por acreditar na minha capacidade de conduzir esta pesquisa.

Agradeço à Prof<sup>a</sup>. Darci por apoiar a finalização do meu Curso de Doutorado em Saúde Pública.

Aos profissionais envolvidos na gestão dos serviços de saúde locais e de vigilância epidemiológica, que auxiliaram no acompanhamento da coleta de dados, bem como aos diretores dos hospitais envolvidos na pesquisa que facilitaram o acesso às instalações e aos arquivos médicos para o levantamento das informações necessárias, o meu reconhecimento por todo o esforço e contribuição.

Não posso deixar de lembrar o trabalho árduo de revisão das informações realizado por Nara Camões, Cynthia Braga e, especialmente, Itana Soares e Silva e Michele Sacramento.

Aos queridos parceiros, que sempre disponibilizaram sua atenção, Clinger, Gustavo, Lane, Lene, Luciana, Elinaldo, Junior, Creuza e demais colegas do ISC.

À Anunciação, sempre pronta a prestar todo o apoio necessário aos alunos, agradeço sua gentileza e carinho. À Soninha, Ana e Bia pela atenção.

Não poderia deixar de ressaltar o apoio da Secretaria de Vigilância da Saúde do Ministério da Saúde, em especial à Jarbas Barbosa, Gerson Pena, Eduardo Hage, Cristiano. Aos colegas da DICON, Ednésio de Jesus e Ana Rebouças, que me apoiaram no processo burocrático para o doutorado sanduiche no exterior.

Aos meus seletos amigos que me apoiaram e torceram por mim: Regina Coeli, Tânia Celeste, Maria Engrácia, Greice, Raquel, Márcia, Heleni, Carolina, Bernd, Matilde, Sheila, Gustavo, Yaná, Edna, Nelson, Delian, Júlia, Denise. E aos amigos londrinos: Josenir, Julia Mortmer, Demócrito, Noemia, Renata.

À minha amada mãe e aos meus queridos irmãos (Carolina, José, Ana, Antonio e Telma), que sempre acreditaram e torceram por mim em todos os momentos da minha vida. Aos sobrinhos Cauê, Luisa, Miguel, Isadora, Gisele e Kenji e aos meus cunhados(a) Gilson, Miguel e Rosângela por fazerem parte de minha história. Agradeço, especialmente, aos meus filhos Isabela e Yan que me fazem experimentar o amor diariamente e me ensinam a ter objetividade, discernimento, determinação, humildade e força para seguir buscando a mim mesma com sabedoria.

## RESUMO

A diarreia é uma das causas mais frequentes de atendimentos ambulatoriais e de hospitalização em menores de 5 anos. Bactérias e o rotavírus são os principais agentes etiológicos envolvidos nas diarreias graves, sendo o rotavírus responsável por 22% a 38% das admissões hospitalares. Para abordar o tema sobre a internação de crianças brasileiras menores de 2 anos devido a diarreia foram realizados três estudos casos-controles com base hospitalar. Inicialmente, foi estimada a associação dos fatores de risco e a internação por diarreia aguda (exceto àquela causada por rotavírus) de acordo com as rotas de transmissão dos agentes etiológicos, as várias fontes de infecção e as condições de vida das populações. Foi demonstrado que os principais fatores de risco associados à internação por diarreia foram a falta de esgotamento sanitário e de água de boa qualidade e ter tido uma ou mais internações anteriores devido à diarreia. Em relação à diarreia aguda causada por rotavírus, a OMS recomenda o uso de duas vacinas licenciadas no mundo (Rotarix<sup>®</sup> e RotaTeq<sup>®</sup>). A vacina oral monovalente contra rotavirus (G1P[8], Rotarix<sup>®</sup>) foi introduzida no Programa Nacional de Imunização do Brasil em 2006. A eficácia e efetividade da vacina variam entre países com renda alta e baixa, embora exista forte evidência de proteção cruzada para os genótipos G1-G4 e G9. Avaliamos a efetividade global e genótipo-específica da vacina oral monovalente na prevenção de internação de crianças brasileiras com diarreia causada por rotavirus. Além disso, estimamos a efetividade da vacina global e genótipo-específica por tempo de vacinação após a segunda dose da vacina (até dois anos) e EV para as Regiões brasileiras. Elevadas efetividades geral e genótipo-específica da vacina foram observadas, mesmo num contexto de grande diversidade genotípica e com predominância do genótipo G2P[4]. A duração da proteção global e genótipo-específica da vacina permaneceu até dois anos e foi maior para G1P[8] do que para G2P[4]. Por outro lado, consideramos plausível que a EV poderia variar em diferentes populações e em diferentes períodos de tempo, mediante a grande diversidade genotípica, a ocorrência de genótipos incomuns, de combinações mistas de G e P e de emergência de novas cepas advindas de combinações inter-espécies (homem e animal). Analisamos a EV estratificada por Regiões brasileiras e ficou



demonstrado que a EV para a Região Norte foi similar à EV global. Porém a EV para as outras Regiões foi menor, talvez devido ao pequeno número de casos. Baseado nos resultados dos estudos nós recomendamos: 1) implementar ações voltadas para o domínio público (ambiente, saneamento, higiene na comunidade e acesso a serviços de saúde) para reduzir a morbidade por diarreia; 2) a continuidade do uso da vacina oral monovalente no Programa Nacional de Imunização; e 3) o monitoramento de genótipos para detecção precoce de cepas novas e incomuns. Além disso, novos estudos precisam ser conduzidos para avaliar variações da efetividade da vacina entre as Regiões, as sub-regiões e as áreas mais vulneráveis do Brasil. Será importante realizar estudos de custo-efetividade para subsidiar a política nacional de imunização.

**Palavras-chave:** Internação por diarreia, efetividade, vacinas contra rotavírus, diarreia em crianças

## **ABSTRACT**

Diarrhea has been a frequent reason of visits to the health services and hospitalization among children under five. Bacteria and rotavirus are the main agents involved in severe diarrhea, in which rotavirus is responsible from 22% to 38% of children hospital admissions. To address the issue of hospitalization of Brazilian children under 2 years due to diarrhea, we conducted three hospital based case-control study. Initially, we aimed to estimate the association of risk factors and acute diarrhea hospitalization (except those caused by rotavirus) according to the routes of transmission of etiologic agents, the various sources of infection and the living conditions of populations. It was demonstrated that the main risk factors were lack of sewage, lack of water of good quality, and have already had one or more hospitalizations due to diarrhea. In relation to the rotavirus acute diarrhea, the World Health Organization has been recommended the use of two licensed vaccines worldwide (Rotarix<sup>®</sup> and RotaTeq<sup>®</sup>). The oral monovalent rotavirus vaccine (G1[P8] strain, Rotarix<sup>®</sup>) was introduced in Brazilian National Immunization Program in 2006. The vaccine efficacy and effectiveness vary between high and low income countries, although there is a strong evidence of cross-protection for G1-G4 and G9 genotypes. We evaluated overall and genotype-specific oral monovalent rotavirus VE in preventing RV-A diarrhea hospital admission of Brazilian children. Also, we estimated overall and genotype-specific VE by time since second dose vaccination (up to two years) and VE according to Brazilian Regions. High overall and genotype-specific VE were observed, in spite of the great diversity of rotavirus genotypes circulating in Brazil and a predominance of G2P[4] genotype. The overall and genotype-specific VE lasted for two years after second dose vaccination and it was higher for G1P[8] than G2P[4]. Besides, we considered that it was plausible that RV-A VE could vary in different populations (Regions) and in different periods of time, since there was a great genotype diversity, an occurrence of unusual genotypes, mixed combinations of G and P and emergence of new strains from combinations of

inter-species (human and animal). We analyzed the VE for Brazilian Regions and we demonstrated that the VE for Northern Region was similar to the overall VE. However, the VE for other Regions was lower than VE for Northern Region, maybe because of the small number of the cases. Based on the findings of the studies we recommend: 1) to implement actions of the public domain (environment, sanitation, hygiene in the community and access to health services) to reduce diarrhea morbidity; 2) the continued use of oral monovalent rotavirus vaccine in the National Immunization Program; and 3) the monitoring for early detection of unusual and novel rotavirus genotypes. In addition, new studies should be conducted to evaluate the variations of rotavirus VE in different Regions, sub-Regions and vulnerable areas in Brazil. It might be useful to conduct cost-effectiveness studies to inform national immunization policy.

**Keywords:** diarrhea hospitalization, effectiveness, rotavirus vaccine, diarrhea in children

## LISTA DE TABELAS, FIGURAS E TABELAS SUPLEMENTARES

Artigo 1: Fatores de risco associados à internação por diarreia aguda em crianças brasileiras: um estudo caso-controle

TABELA 1 21  
Odds ratio e intervalo de confiança (95%) para a associação entre fatores de risco e internação por DA em crianças brasileiras em menores de 2 anos

TABELA 2 23  
Odds ratio, intervalo de confiança (95%) e frações atribuíveis à população (FAP) estimados a partir de análise de regressão multivariada hierarquizada

FIGURA 1 18  
Estrutura conceitual da inter-relação entre fatores de risco e internação de crianças brasileiras por diarreia aguda causadas por enteropatógenos (exceto rotavírus)

FIGURA 2 20  
População do Estudo

Artigo 2: Efetividade da vacina contra rotavirus na prevenção de internação devido à diarreia causada por rotavírus: um estudo caso-controle

TABELA 1 44  
Efetividade da vacina VORH na prevenção de internação devido à diarreia causada por rotavirus em crianças brasileiras

TABELA 2 45  
Efetividade global e genótipo-específica da vacina VORH na prevenção de admissão hospitalar de crianças brasileiras devido à diarreia aguda causada rotavírus segundo o tempo de vacinação após a segunda dose

TABELA 3 46  
Efetividade genótipo-específica da vacina VORH na prevenção de internação de crianças brasileiras com diarreia aguda causada por rotavírus

FIGURA 1 42  
População do Estudo

FIGURA 2 43  
Genótipos circulantes no Brasil no período de julho de 2008 a agosto de 2011

TABELAS SUPLEMENTARES 1a 1b e 1c	53
Associação entre variáveis sócio-econômicas, morbidade anterior à internação atual, contato, reprodutivas maternas, saneamento, antropométrica/nutricional, preventiva e admissão hospitalar por diarreia aguda causada por rotavírus em crianças brasileiras	
TABELA SUPLEMENTAR 2	56
Distribuição dos genótipos “G” do rotavirus no Brasil. Julho/2008 a Agosto/2011	
Artigo 3: Efetividade da vacina contra rotavirus humano na prevenção de internação por diarreia aguda causada por rotavirus segundo as Regiões brasileiras: um estudo caso-controle	
TABELA 1	72
Efetividade da vacina VORH na prevenção de internações de crianças devido à diarreia aguda por rotavirus para todas as Regiões, Região Norte e outras Regiões do Brasil	
FIGURA 1	68
População do Estudo	
FIGURA 2	70
Genótipos circulantes na Região Norte e outras Regiões do Brasil (Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) no período de julho de 2008 a junho de 2012	
TABELAS SUPLEMENTARES 1a 1b e 1c	80
Características das crianças internadas devido à diarreia aguda causada por rotavirus segundo as Regiões brasileiras	
TABELA SUPLEMENTAR 2	83
Distribuição dos genótipos “G” do rotavirus por Região brasileira- julho 2008 a junho 2012	
TABELA SUPLEMENTAR 3	84
Distribuição dos genótipos “P” do rotavirus por Região brasileira- julho 2008 a junho 2012	

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1	89
Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa ISC/UFBa	
ANEXO 2	90
Nota Técnica nº: 68/2008/COOPEC/CGASI/DESAI	
ANEXO 3	92
Termo de consentimento livre e esclarecido	
ANEXO 4	93
Quadro das Unidades de referência do Sistema de Vigilância Epidemiológica das Diarréias Agudas causadas por rotavírus selecionadas para o estudo	
ANEXO 5	94
Ficha de cadastramento de crianças elegíveis entre 4 a 24 meses	
ANEXO 6	95
Procedimentos de Coleta	
ANEXO 7	96
Questionário	

## LISTA DE SIGLAS

<b>VORH</b>	Vacina oral monovalente contra rotavirus humano
<b>AIC</b>	Critério de informação de Akaike
<b>CGLAB</b>	Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública
<b>DA</b>	Diarréia aguda
<b>DA RV-A</b>	Diarréia aguda causada por rotavirus do grupo A
<b>EIA</b>	Ensaio imunoenzimático
<b>RV-A</b>	Rotavírus do grupo A
<b>EV</b>	Efetividade da vacina
<b>ISC/UFBa</b>	Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia
<b>LACEN</b>	Laboratório de Saúde Pública
<b>NCHS</b>	National Center For Health Statistics
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PAF</b>	Frações atribuíveis populacionais
<b>PAGE</b>	Eletroforese em gel de poliacrilamida
<b>PNIB</b>	Programa Nacional de Imunizações do Brasil
<b>RT-PCR</b>	Reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa
<b>SINASC</b>	Sistema de Nascidos Vivos
<b>SVS/MS</b>	Secretaria de Vigilância da Saúde/Ministério da Saúde
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde do Brasil

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Diarréias agudas em menores de 5 anos	1
1.2. Vacina contra rotavírus humano	2
2. JUSTIFICATIVA	4
3. OBJETIVOS	5
4. ASPECTOS ÉTICOS	6
5. ESTRUTURA DA TESE	6
5.1. Artigo 1: Fatores de risco associados à internação por diarreia aguda em crianças brasileiras: um estudo caso-controle	7
5.1.1. Resumo	8
5.1.2. Abstract	10
5.1.3. Introdução	11
5.1.4. Métodos	13
5.1.5. Resultados	19
5.1.6. Discussão	25
5.1.7. Referências	28
5.2. Artigo 2: Efetividade da vacina contra rotavirus na prevenção de internação devido à diarreia causada por rotavírus: um estudo caso-controle	30
5.2.1. Resumo	31
5.2.2. Abstract	33
5.2.3. Introdução	34
5.2.4. Métodos	35
5.2.5. Resultados	41
5.2.6. Discussão	46
5.2.7. Referências	50
5.2.8. Tabelas Suplementares	53
5.3. Artigo 3: Efetividade da vacina contra rotavirus na prevenção de internação por diarreia causada por rotavirus segundo as Regiões brasileiras: um estudo caso-controle	57
5.3.1. Resumo	58
5.3.2. Abstract	60
5.3.3. Introdução	62
5.3.4. Métodos	64
5.3.5. Resultados	67
5.3.6. Discussão	73
5.3.7. Referências	77
5.3.8. Tabelas Suplementares	80
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
7. REFERÊNCIAS	86
ANEXOS	88

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Diarréia em menores de 5 anos

A diarréia persiste como importante problema mundial de saúde pública, em especial nos países mais pobres, onde é mais comum ocorrerem formas graves da diarréia devido às piores condições de saúde, deficiências nutricionais, precárias condições ambientais e de higiene no domicílio [1]. É uma das causas mais freqüentes de atendimentos ambulatoriais e de hospitalizações infantis, causando impacto nos custos diretos e indiretos do sistema de saúde [2]. Representa entre 25 a 30% das mortes em crianças menores de 5 anos, associando-se principalmente à subnutrição [2].

No Brasil, a ocorrência de doenças diarreicas em menores de 5 anos permanece elevada, com cerca de 1.600.000 casos notificados no Sistema de Vigilância das Doenças Diarreicas Agudas do Ministério da Saúde e aproximadamente 120.000 internações em 2006 (DATASUS/SVS/Ministério da Saúde). Embora ainda ocorram cerca de 1000 óbitos/ano por diarréia aguda em menores de 5 anos, uma redução de 44% de óbitos por essa causa ocorreu entre os anos de 2006 e 2009 (Ministério da Saúde-SVS/CGDT/DEVIT). Desigualdades regionais estão presentes no risco de adoecer e de morrer por diarréia nessa faixa etária.

Na etiologia das diarreias estão envolvidos diferentes patógenos (vírus, bactérias, protozoários) e diferentes modos de transmissão. Dessa forma, uma rede de causalidade está envolvida na determinação das diarreias, em função das rotas de transmissão dos agentes etiológicos, das várias formas de infecções e das condições de vida das populações [3-5].

Estudos demonstram que o predomínio de um determinado agente em países, regiões ou mesmo sua distribuição sazonal está diretamente relacionada às condições sócio-econômicas e nutricionais, à existência de saneamento básico e de higiene [1,2]. Barreto et al [6] encontraram uma



redução de 23% nos casos de diarreia após a melhoria das condições sanitárias em comunidades carentes de Salvador.

No entanto, em relação à etiologia viral, não há evidências de uma forte associação com as condições sanitárias [7]. Dentre os vírus responsáveis pela etiologia das diarreias agudas, o rotavírus do grupo A (RV-A) tem sido apontado como principal agente viral envolvido nas diarreias agudas graves em menores de cinco anos, com maior incidência entre 12-18 meses [8,9]. Embora a morbidade seja semelhante entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, a mortalidade é cerca de 200 vezes maior nos países em desenvolvimento, provavelmente devido à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e, conseqüentemente, à terapia de re-hidratação oral e maior prevalência de desnutrição [10].

No Brasil, a diarreia por RV-A foi relatada pela primeira vez em 1976 [11] e, antes da introdução da vacina, vinha sendo detectado entre 12% a 42% das diarreias em crianças menores de cinco anos em diferentes regiões do país [12], possuindo variação climática e sazonal [13-16].

Os principais genótipos circulantes no país, antes da introdução da vacina monovalente contra rotavírus humano (VORH), era o G1P[8] [17] e após o uso rotineiro nos serviços de saúde, o G2P[4] [17,18]. Diferenças na distribuição genotípica entre as cidades brasileiras e Regiões têm sido observadas, bem como a emergência de genótipos “incomuns” e evidências de reestruturações genotípicas [17,18]. O monitoramento contínuo é necessário para verificar a circulação de genótipos e, precocemente, as mudanças no padrão genotípico, que possam influenciar na ocorrência da diarreia e na efetividade da vacina contra rotavírus.

## **1.2. Vacina oral monovalente contra rotavírus humano (VORH)**

Considerando a insuficiência de medidas capazes de impactar a magnitude da diarreia causada por rotavírus, várias vacinas vêm sendo desenvolvidas com objetivo de proporcionar imunidade homóloga e heteróloga contra as rotaviruses humanas, principalmente as formas graves, entre elas:

LLR (ovina, tipo G10P[12], produzida por Lanzhou Institute of Biological Products) licenciada na China; derivada da UK (combinação bovino-humana, tetravalente, (G1P[5]; G2-G4), produzida pelo National Institute of Health (NIH), USA); RV3 (neonatal, monovalente, G3P[6], produzida pela DynCorp, USA), 116E e I321 (neonatais, monovalentes, G9P[11] e G10P[11] respectivamente, produzida por Bharat Biotech, Índia), pentavalente, (humano-bovino tetravalente UK (BRV-TV G1-G4 e G9), desenvolvida em parceria entre National Institute of Health (NIH)-Children's Hospital Harvard (PATH) e o Instituto Butantã), em análise de eficácia [20,21].

Duas vacinas estão licenciadas no mundo: a vacina Rotarix<sup>®</sup> (humana, monovalente P[8]G1, produzida pela GlaxoSmithKline) e a vacina RotaTeq<sup>®</sup> (bovino-humana, pentavalente P[8] G1-4, produzida pela Merck Sharp & Dohme). Ambas mostraram ser imunogênicas e conferiram proteção contra os genótipos heterólogos à cepa vacinal, principalmente para os casos graves de diarreia por RV-A [19].

A vacina Rotarix<sup>®</sup> foi introduzida no calendário vacinal do Brasil a partir de março de 2006. Sua administração é feita em duas doses, em crianças com 2 a 4 meses, com intervalo de 4 a 8 semanas, podendo ser aplicada concomitantemente com as demais vacinas. A cobertura vacinal (Rotarix<sup>®</sup>) para duas doses aumentou de 79,8% em 2007 para 86,4% em 2012 embora baixas coberturas possam ser observadas em Estados do Norte, Nordeste e Centro-Oeste (CGPNI/SVS/Ministério da Saúde).

Estudos caso-controle demonstraram uma efetividade vacinal entre 76 a 94% para duas doses e entre 51 a 84% para uma dose na prevenção de internação por diarreia causada por RV-A [22-27], com evidências de proteção cruzada para os genótipos G1-G4 e G9. Por outro lado, uma redução entre 22 a 41% foi observada na mortalidade [28-30] e 17 a 51% nas internações [28-30] por diarreia em menores de 5 anos.

A associação entre intussuscepção e a vacina monovalente vem sendo avaliada e estudos caso-controle realizados no México e Brasil,

demonstraram a ocorrência de casos de intussuscepção após a 1<sup>a</sup>. dose e 2<sup>a</sup>. dose da vacina respectivamente, representando cerca de 1/51.000 no México e 1/68.000 no Brasil [31].

Apesar de evidências da eficácia da vacina monovalente contra rotavírus humano, o monitoramento da efetividade, após a introdução nos programas de imunização em vários países, torna-se essencial. Nessa perspectiva, faz-se necessário avaliar a sua efetividade em diferentes países, regiões e sub-regiões, na presença de fatores que possam influenciar o desempenho da vacina (anticorpos maternos, amamentação, a administração concomitante de vacina contra pólio e a má nutrição), particularmente entre àqueles de baixa renda; e a variação de seu efeito em relação às cepas circulantes heterólogas à cepa vacinal.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando a magnitude da ocorrência de morbidade por diarreia grave em crianças menores de dois anos e a adoção da VORH no Programa Nacional de Imunizações, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil considerou ser prioritária a realização de uma pesquisa sobre efetividade vacinal na realidade brasileira. Os principais objetivos da pesquisa seriam acumular evidências sobre a proteção conferida pela vacina após sua introdução no país, produzir conhecimento para a adoção de ações efetivas relativas à prevenção e controle da morbidade e mortalidade devido às diarreias causadas pelo rotavírus e possibilitar o monitoramento de infecções heterólogas, mistas e de cepas virais não genotipáveis.

Este estudo foi financiado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde por meio de: 1) Convênio no. 2759/2007, celebrado entre o Ministério da Saúde e o Instituto de Saúde Coletiva, com intermediação da Fundação Apoio de Pesquisa e Extensão (FAPEX), tendo como objeto “Estudos de avaliação sobre os impactos de vacinação no Brasil”, no qual um dos objetivos foi a “Avaliação da efetividade da VORH no Brasil; e 2) Contrato

no. 058/2009, celebrado com a Universidade Federal da Bahia, cujo objeto foi a “Avaliação regional da efetividade da vacina oral monovalente contra rotavírus humano (VORH) na prevenção de diarreias agudas graves causadas por esse agente”.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil apoiou o recrutamento dos hospitais envolvidos no Sistema de Vigilância da diarreia aguda causada por rotavírus, porém foi totalmente isenta na definição do desenho do estudo, na coleta, análise e interpretação de dados, ou elaboração de relatório.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Produzir conhecimento sobre os fatores de risco envolvidos na ocorrência de diarreias agudas graves em crianças menores de dois anos e acumular evidências sobre a efetividade da vacina oral monovalente contra rotavírus humano na realidade brasileira, visando contribuir para a adoção de ações preventivas e de controle da morbidade e mortalidade nessa faixa etária.

#### **3.2. Específicos**

3.2.1. Analisar os fatores de risco associados à internação por diarreia aguda em crianças menores de 2 anos;

3.2.2. Avaliar a efetividade da vacina oral monovalente contra o rotavírus humano (global e por Regiões brasileiras) na prevenção de internações por diarreias agudas causadas por esse agente em crianças menores de 2 anos;

#### **4. ASPECTOS ÉTICOS**

O objeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (Protocolo 017-08/CEP/ISC-2008- Anexo 1), por quatro comitês de ética dos hospitais envolvidos na pesquisa e pelo Departamento de Saúde Indígena da FUNASA por meio de Nota Técnica nº 68/2008/COOPEC/CGASI/DESAI (Anexo 2) Consentimentos de todos os hospitais foi obtido por meio de cartas de anuência assinadas pelo Diretor do Hospital ou pelo Secretário Municipal e/ou Estadual de Saúde. Responsáveis ou cuidadores de crianças participantes assinaram um termo de consentimento informado (Anexo 3).

#### **5. ESTRUTURA DA TESE**

Considerando os dois objetivos específicos, estruturamos este documento sob a forma de três artigos científicos, que serão apresentados a seguir:

a) Artigo 1: Fatores de risco associados à internação por diarreia aguda em crianças brasileiras: um estudo caso-controle;

b) Artigo 2: Efetividade da vacina contra rotavirus na prevenção de internação por diarreia causada por rotavírus: um estudo caso-controle;

c) Artigo 3: Efetividade da vacina contra rotavirus na prevenção de internação por diarreia causada por rotavirus segundo as Regiões brasileiras: um estudo caso-controle.

## **5.1. ARTIGO 1**

### **FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA EM CRIANÇAS BRASILEIRAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

### 5.1.1. RESUMO

#### FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA EM CRIANÇAS BRASILEIRAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

**Introdução:** A diarreia persiste como uma das causas freqüentes de atendimentos em serviços de saúde e de internações entre crianças menores de cinco anos de idade. Este estudo tem como objetivo avaliar os fatores de risco associados à internação de crianças brasileiras com diarreia aguda (exceto causada por rotavirus).

**Método:** Estudo de caso-controle de base hospitalar, envolvendo dez hospitais localizados nas cinco Regiões brasileiras. Foram recrutados 1.178 casos entre 4 a 24 meses, com diarreia aguda na admissão hospitalar e amostra negativa para RV-A e 2.515 controles internados sem diarreia no mesmo hospital dos casos, pareados pela frequência de sexo e faixa etária dos casos (frequency matching). A análise hierarquizada foi utilizada agrupando-se as variáveis segundo um modelo conceitual pré-definido. Uma regressão logística multivariada não condicional estimou o odds ratio e as frações populacionais atribuíveis para cada variável, para cada bloco de variáveis e para todas as variáveis que permaneceram significativas no modelo final.

**Resultados:** Os fatores de saneamento foram os que mais contribuíram para determinar a internação por DA grave (FAP=28%), seguidos por morbidade prévia por diarreia grave (FAP=21%). Fatores sócio-econômicos, aglomeração e déficit peso idade tiveram menor contribuição. Todos os fatores em conjunto explicaram 43% das internações por DA (exceto causada por rotavirus).

**Conclusão:** O saneamento básico inadequado e ter tido internação anterior de diarreia grave foram os principais fatores associados à internação por DA (exceto causada por rotavirus). O aumento da cobertura de saneamento básico às populações e a ampliação da cobertura do Programa de Saúde da Família poderão reduzir a ocorrência das internações por DA em crianças menores de dois anos no Brasil.

**Palavras-chave:** fatores de risco para diarreia; internação por diarreia; diarreia em crianças.



### 5.1.2. ABSTRACT

#### **RISK FACTORS RELATED TO ACUTE DIARRHEA HOSPITAL ADMISSION OF BRAZILIAN CHILDREN: A CASE CONTROL-STUDY**

**Introduction:** Acute diarrhea has been a frequent reason of visits to the health services and hospitalization among children under five. We aimed to estimate the association of risk factors and acute diarrhea hospital admission (except caused by rotavirus) in Brazilian children.

**Methods:** Hospital based case-control study was carried out in ten hospitals from the five Brazilian Regions. We recruited 1178 cases, aged from 4 to 24 months, admitted with acute diarrhea and sample negative for rotavirus and 2515 controls, admitted without diarrhea in the same hospital of the cases and frequency matched by sex and age group to the cases. A hierarchical analysis was used and the variables were grouped according to a previous conceptual model. A multivariate unconditional logistic regression estimated odds ratio and population-attributable fractions were estimated for each variable and blocks and for all variables which were significant in the final model.

**Results:** Basic sanitation factors contributed strongly with AD hospital admission of Brazilian children (PAF=28%), followed by one or more previous hospitalizations by AD (PAF=21%). Socio-economic factors, crowding and deficit weight-age had smaller contribution. All these factors explained 43% of AD hospital admission (except by rotavirus) of Brazilian children up to 2 years.

**Conclusion:** Deficiency of basic sanitation and one or more AD hospital admission previous to the current admission were the main factors associated with AD hospital admission (except by rotavirus). Increasing coverage of basic sanitation to populations and expanding the coverage of the Family Health Program may reduce the occurrence of hospitalizations due to acute diarrhea of Brazilian children under two years.

**Keywords:** risk factors to diarrhea; hospitalization due to diarrhea; acute diarrhea in children.

### 5.1.3. INTRODUÇÃO

A diarreia persiste como importante problema de saúde no mundo, sendo um motivo freqüente de atendimentos em serviços de saúde e de internações [1]. Estima-se cerca de 2,5 bilhões de casos por ano em crianças menores de 5 anos no mundo, sendo as crianças menores de 2 anos as mais acometidas [2]. A maioria dos casos de diarreia é proveniente das populações mais pobres e vulneráveis dos países em desenvolvimento (África e Sul da Ásia) onde é mais comum ocorrerem formas graves da diarreia devido às piores condições de saúde, deficiências nutricionais, dificuldades de acesso à serviços de saúde, precárias condições ambientais e de higiene no domicílio [2]. O impacto da diarreia na saúde infantil é evidenciado, ainda, por ser a segunda causa de óbito no mundo nessa faixa etária, sendo responsável por 72% das mortes de crianças até 2 anos no mundo e 40% deles ocorrerem em países de baixa renda [2,3]. Por outro lado, episódios repetidos de diarreia por ano pode resultar em deficiência no crescimento e nas funções cognitivas, especialmente em crianças de países de baixa e média renda [3].

Diferentes patógenos entéricos estão envolvidos na ocorrência de diarreia, tais como os vírus (rotavírus, astrovírus, calicivírus e adenovírus), bactérias (e.g. *Escherichia coli*, *Shigella* spp, *Salmonella enteritidis* e *Campylobacter* spp), protozoários (*Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*) entre outros parasitas [4]. Os rotavírus do grupo A (RV-A) são os principais agentes da diarreia aguda grave e responsável por cerca de 40% das internações de crianças menores de 5 anos no mundo[1]. Porém, após a introdução da vacina contra este agente, tem havido redução da morbidade e da mortalidade em países de baixa e média renda [5-9]. Estes agentes etiológicos têm transmissão fecal-oral, disseminando-se tanto no ambiente como no espaço doméstico seguindo variadas rotas de contaminação [10].

No Brasil, a morbidade e mortalidade por diarreia mantém-se elevada em crianças menores de 5 anos e os principais agentes etiológicos envolvidos nas diarreias graves que resultam em internações são as bactérias (e.g. *Escherichia coli enteropatogênica*, *Shigella*, e *Salmonella*) [11,12] e o

rotavírus, este responsável por cerca de 22 a 38% das admissões hospitalares [13,14]. No Brasil, nas últimas décadas, uma redução consistente das internações nessa faixa etária vem sendo observada: em 2006, mais de 120.000 crianças menores de 5 anos foram internadas por diarreia e gastroenterite de origem presumível e, em 2011, as internações diminuíram quase à metade (69.000) sendo esta redução mais expressiva em menores de um ano (DATASUS/SVS/Ministério da Saúde). Melhorias das condições de saneamento, nutricionais e acesso às ações de saúde, têm sido associadas à redução de internações devido à diarreia em menores de 5 anos [15,16]. Além disso, a introdução da vacina monovalente contra rotavírus humano no Programa Nacional de Imunizações em 2006 tem sido apontada como um dos principais motivos para esta queda acentuada [7].

No entanto, a persistência de uma proporção bastante expressiva de internações de crianças devido à diarreia e, entre estas, uma parcela cujos agentes etiológicos não são detectáveis de forma rotineira pelos serviços de saúde, remete à necessidade de investigar seus determinantes na perspectiva de definir estratégias de intervenção e controle para sua redução.

Uma rede de causalidade está envolvida na determinação da diarreia aguda em função das rotas de transmissão dos agentes etiológicos, das várias fontes de infecção e das condições de vida das populações [17-19]. As condições socioeconômicas e ambientais, as condições de saúde infantil e de saneamento, os hábitos de higiene e o cuidado na preparação de alimentos, bem como o acesso aos serviços de saúde são fatores que se inter-relacionam na ocorrência da diarreia grave. A contribuição de cada fator varia segundo a dinâmica das inter-relações entre os diferentes patógenos e os fatores envolvidos [17].

Nessa perspectiva, a análise hierarquizada tem sido utilizada para verificar essas inter-relações, de modo mais dinâmico, em um contexto complexo. Estudo de caso-controle, utilizando a análise hierarquizada multivariada identificou fatores de risco sócio-econômicos, de contaminação ambiental, na preparação de alimentos e de contato associados com a diarreia.

Dentre eles, foram os fatores sócio-econômicos e de contato que mais contribuíram para a ocorrência de diarreia [19]. Fuchs et al [20] utilizaram também essa abordagem e puderam identificar os seguintes fatores associados à DA grave: sócio-econômicos e demográficos (renda familiar <4 salários mínimos, cor da pele diferente da branca, habitação precária, mais de dois filhos menores de cinco anos vivendo no domicílio), saneamento (irregularidade no fornecimento de água), ligados a higiene (limpeza precária do domicílio), reprodutivos maternos (gravidez na adolescência), nutricionais (ausência ou curto período de aleitamento materno exclusivo, introdução de suplementação ao leite materno) e condição de saúde da criança (baixo peso ao nascer e baixo peso para a idade).

Este estudo analisará os fatores de risco associados à internação de crianças brasileiras por DA (exceto causada por rotavírus) buscando verificar a contribuição dos mesmos na sua ocorrência.

#### **5.1.4. MÉTODOS**

##### **a) Desenho do estudo**

Estudo caso-controle de base hospitalar, cujos controles foram pareados de acordo com a distribuição de frequência por sexo e faixa etária dos casos. Após consulta e arranjos logísticos com a Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), a vigilância epidemiológica dos hospitais e dos Estados, os Laboratórios de Saúde Pública (LACEN's) e os laboratórios nacionais e regionais de referência, foram selecionados 10 hospitais de referência do Sistema de Vigilância da Diarreia Aguda do Ministério da Saúde, localizados nas cinco macro-regiões do Brasil (6 nas capitais estaduais e 4 em municípios), com base na estrutura e organização da unidade e acessibilidade dos dados.

##### **b) Participantes**

Foram identificadas crianças elegíveis, entre 4 a 24 meses, internadas devido à diarreia ou outros problemas de saúde nas 10 unidades hospitalares. Elas foram excluídas se haviam sido registradas mais de uma vez

no estudo, se adquiriram diarreia durante a internação, se tiveram diarreia até três semanas antes da admissão ou história prévia de diarreia por RV-A se tinham qualquer das condições de saúde presumíveis de estarem associadas ao risco de internação (imunodeficiência, doença gastrointestinal grave (por ex: diverticulite), malformações ou neoplasia), sinais e sintomas gerais, ou doenças infecciosas.

Não foi objeto deste estudo a identificação dos agentes etiológicos do episódio de diarreia que levou à internação, considerando que em grande proporção de casos de diarreia não é possível sua detecção. Dessa maneira, as crianças elegíveis que não tiveram amostra de fezes coletada, ou a amostra tenha sido perdida ou a coleta tenha sido feita com mais de 48h de internação foram incluídas.

Os casos e os controles que não apresentaram cartão de vacina, receberam a 2ª dose da vacina com menos de 15 dias da internação ou diferente do recomendado pelo Programa Nacional de Imunização foram incluídos na análise, uma vez que a vacina contra o rotavírus demonstrou efeito muito pequeno sobre a ocorrência de DA causada por outros enteropatógenos, diferente do rotavírus.

#### b.1) Casos

Os casos foram crianças entre 4 a 24 meses, internadas por DA e com amostra de fezes negativa para rotavirus. A admissão hospitalar por DA foi definida como três ou mais evacuações líquidas em 24 horas, até 14 dias antes da internação, sem outro problema de saúde associado e internação por pelo menos 24 horas.

#### b.2) Controles

Os controles foram crianças entre 4 e 24 meses, internados no mesmo hospital que os casos, com as doenças de um dos seguintes sistemas: respiratório, geniturinário, músculo-esquelético, nervoso, da pele e tecido subcutâneo, do ouvido e da apófise mastóide, olho e anexos, e causas externas. Os controles que atendiam a estes critérios foram pareados de forma

aleatória de acordo com a frequência de sexo e faixa etária dos casos (frequency matching), permitindo que houvesse a mesma distribuição dos principais fatores de confusão (sexo e faixa etária na admissão: 4-6 meses, 7-11 meses e 12-24 meses) entre casos e controles. O comando "sample" do Stata versão 11.0 realizou a seleção aleatória dos controles segundo a frequência por sexo e faixa etária dos casos.

c) A investigação laboratorial de RV-A

Uma amostra de fezes dos casos elegíveis foi coletada até 48 horas após a admissão, seguindo as diretrizes do Sistema de Vigilância da DA RV-A e da Coordenação Geral de Laboratórios Públicos do Ministério da Saúde do Brasil (CGLAB/SVS/MS). O RV-A foi investigado utilizando-se o ensaio imunoenzimático (EIA) e seguindo a recomendação do fabricante de kits comerciais (Dako ® ou Oxoide ®). Maior detalhe foi descrito em estudo publicado [21].

Todas as amostras positivas para RV-A e 25% de amostras negativas foram enviadas para um laboratório de referência nacional (Instituto Evandro Chagas [Belém, PA] ou um Laboratório de Referência Regional (Instituto Adolfo Lutz [São Paulo, SP] ou o Instituto Oswaldo Cruz [Rio de Janeiro, RJ] segundo a localização do LACEN. Os resultados foram confirmados por EIA e eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE), de acordo com Leite et al [22]. A genotipagem do RV-A foi realizada por meio de RT-PCR, como descrito por Das et al [23] (genótipo "G") e Gentsch et al [24] (genótipo "P"). Os resultados foram enviados por e-mail para CGLAB/SVS/MS e para o Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA).

d) Coleta de Dados

As informações dos casos e controles foram coletadas por entrevistadores em visitas diárias a todos os hospitais, no período de julho de 2008 a agosto de 2011. Os prontuários médicos foram revisados e o cuidador da criança respondeu a um questionário padrão sobre identificação, história clínica e evolução, condição sócio-econômica, saneamento, alimentação e estado nutricional da criança, e os aspectos reprodutivos maternos. O peso na

admissão foi coletado a partir de registros do hospital e seu déficit avaliado de acordo com os padrões de peso para a idade do Centro Nacional para Estatísticas de Saúde (NCHS) para meninos e meninas [25].

Para complementar os dados e avaliar a qualidade das informações sobre o período reprodutivo materno e parto foi realizada consulta ao Sistema de nascidos vivos (SINASC) de sete cidades. Este sistema abrange cerca de 80 a 90% dos nascimentos no Brasil. A idade da criança no momento da admissão e a duração do aleitamento materno foram calculadas em dias, tendo como referência a data da admissão. Casos e controles foram classificados em três grupos etários, de acordo com a idade no momento da admissão: 4-6 meses, 7-11 meses e 12-24 meses.

#### e) Tamanho da amostra

A coleta de casos e controles teve como principal objetivo estimar a efetividade da vacina contra rotavírus, portanto neste estudo, o cálculo da amostra não levou em consideração a identificação dos demais agentes etiológicos. Uma amostra mínima de 576 casos e 2.303 controles seria necessária para alcançar uma razão de chances (odds ratio) de pelo menos 1.4 para fatores de risco, uma frequência de 10% dos fatores de risco entre os controles, numa precisão de 95% e poder de 80%, estimada pelo EPI-INFO 7. Nessa perspectiva, foram incluídos 1.178 casos com amostra negativa para rotavírus e 2.515 controles.

#### f) Análise estatística

As variáveis associadas à internação por DA foram analisados de acordo com um modelo conceitual hierárquico baseado nos mecanismos causais (Figura 1). Algumas variáveis (renda familiar, tipo de habitação, escolaridade materna, consumo de álcool durante a gravidez, características do vaso sanitário e banheiro utilizado pela família e número de visitas ao serviço de saúde), por serem potencialmente colineares, não foram incluídas no modelo conceitual, apesar de terem apresentado associação significativa com a internação por DA. O peso ao nascer e a amamentação exclusiva apresentaram forte associação com a prematuridade, que é um risco

importante para internação de crianças (causa proximal) e, portanto, foram excluídos do modelo conceitual. Os valores ignorados para as variáveis foram classificados na categoria de referência (não exposto).

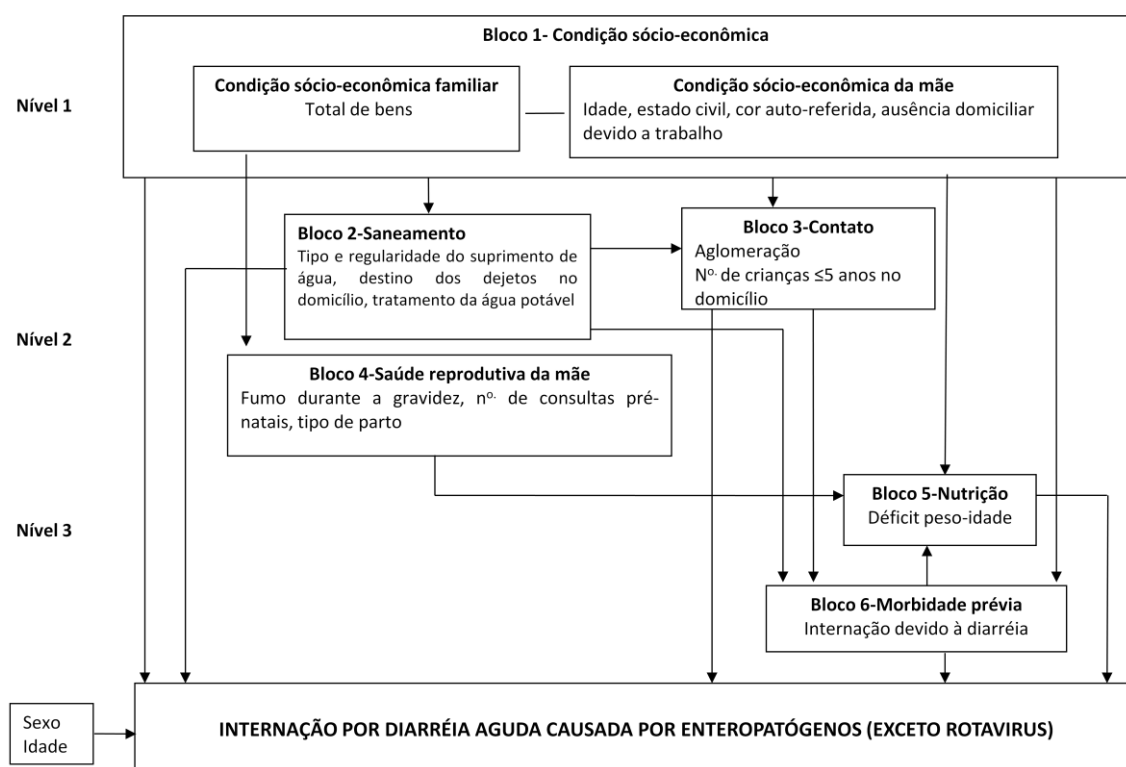
As variáveis foram agrupadas em seis blocos de acordo com três níveis hierárquicos, segundo as inter-relações e a relação direta com a internação por DA (Figura 1): no primeiro nível (distal), foram agrupadas variáveis da condição sócio-econômica familiar e materna (bloco 1). No segundo nível (intermediário), os blocos 2-4 (saneamento, contato e saúde reprodutiva materna) estavam relacionados às vias de transmissão da DA e aos fatores reprodutivos que poderiam afetar a saúde da criança. As variáveis deste nível seriam mediadas pelo efeito da condição sócio-econômica ou influenciariam no efeito das variáveis do nível proximal ou teriam um efeito direto na internação por DA. O terceiro nível hierárquico (proximal) foi constituído pelos blocos 5 (nutrição) e 6 (morbidade prévia), cujas variáveis estariam associadas à susceptibilidade de crianças de adquirirem DA grave. Seu efeito seria influenciado pelos níveis hierarquicamente superiores ou teria efeito direto na internação por DA. Esta estratégia possibilitou a estimativa do efeito global das variáveis e seus efeitos diretos.

Inicialmente, foram selecionadas as variáveis que apresentaram  $p \leq 0.05$  na análise bivariada, após ajuste pelas variáveis usadas no frequency matching (sexo e idade) e pelo método de estimativa de variância robusta de Jackknife, onde os clusters foram os hospitais. Estas foram incluídas na regressão logística multivariada não condicional intra-bloco (*Modelo A*). Em cada bloco foram selecionadas as variáveis significativamente associadas à internação por DA ( $p \leq 0.05$ ) e estas foram incluídas na análise de nível hierárquico de acordo com o modelo conceitual (Figura 1): variáveis do nível distal foram incluídas primeiro (bloco1) (*Modelo B*), seguidas pelas variáveis dos blocos 2 a 4 do nível intermediário (*Modelo C*) e, posteriormente, pelas variáveis dos blocos 5 e 6 do nível proximal (*Modelo D*). As variáveis permaneceram no modelo final, quando  $p \leq 0.05$ , pelo teste de Wald, após o ajuste pelas variáveis dos níveis superiores e pelas variáveis dos mesmos níveis. Na análise foi utilizado o STATA, versão 12.0.



Esta estratégia permitiu identificar o papel dos fatores de risco na ocorrência de internações por diarreia aguda causada por enteropatógenos (exceto o rotavírus). O “*Modelo A*” estimou o OR da associação entre as variáveis de cada bloco e a internação por DA. O “*Modelo B*” estimou o efeito da condição sócio-econômica (bloco 1). O “*Modelo C*” incluiu as variáveis significativas do bloco 1 e todas as variáveis dos blocos 2, 3 e 4, tornando possível observar o efeito global de variáveis do bloco 2, 3 e 4 e o efeito sócio-econômico não mediado por estes blocos. O “*Modelo D*” incluiu as variáveis significativas dos blocos 1, 2, 3 (as variáveis do bloco 4 não foram significativas) e as variáveis dos blocos 5 e 6, estimando-se o efeito global dos blocos 5 e 6, o efeito da condição sócio-econômica não mediada por estes blocos e o efeito não mediado pelos blocos 2 e 3. Todos os modelos foram ajustados por sexo, idade e estimativa de variância robusta de Jackknife, onde os clusters foram os hospitais.

Figura 1 - Estrutura conceitual da inter-relação entre fatores de risco e internação de crianças brasileiras por diarreia aguda causadas por enteropatógenos (exceto rotavírus)

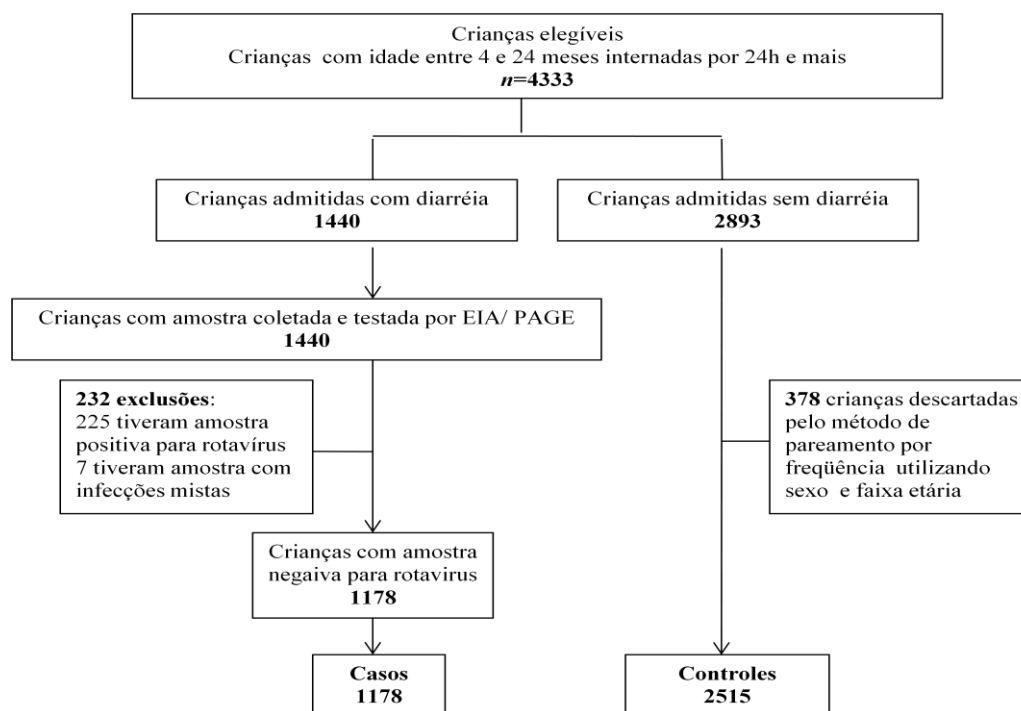


As frações atribuíveis populacionais (FAPs) para cada fator de risco foram estimadas pela fórmula:  $[(\% \text{ dos casos expostos}) \times (\text{OR}-1)/\text{OR}]$  utilizando-se os ORs estimados na análise intra-bloco. Por ser uma abordagem hierárquica, os FAPs para cada bloco de variáveis foram estimados a partir do produto dos complementos de FAPs de cada variável que constituiu os blocos. O FAP global, representando a proporção de internação por DA devido a todas as variáveis do modelo final, foi calculado pelo produto dos complementos de FAPs usando-se os ORs estimados no modelo final.

### **5.1.5. RESULTADOS**

Um total de 4.333 de crianças elegíveis, com idades entre 4 e 24 meses, foram recrutados para o estudo a partir de julho de 2008 a agosto de 2011. Destes, 1.440 crianças elegíveis para caso foram admitidas com diarreia e suas amostras de fezes foram testadas para rotavírus por EIA, PAGE e RT-PCR: um total de 232 crianças com amostras positivas para rotavírus e infecções mistas foi excluído e 1.178 casos foram selecionados para o estudo (1.012 com amostras negativas para rotavírus pelo EIA e 166 negativas para rotavírus, mas positivas para norovírus ou astrovírus). Do total de 2.893 crianças elegíveis para controles admitidas sem diarreia, 378 não foram necessárias no pareamento por frequência de sexo e idade dos casos (frequency matching) e 2.515 controles foram selecionados (Figura 2).

Figura 2 – População do estudo



Casos e controles apresentaram idade média de 13 meses. Em geral, as famílias estudadas eram provenientes de famílias com menor quantidade de bens e viviam em condições inadequadas de habitação e de saneamento: 38.8% tinham 4 ou menos bens; 14.3% moravam em habitações com 3 pessoas ou mais por cômodo; 20.2% não tinham abastecimento público de água; 54.8% não tinha esgotamento sanitário ligada à rede pública; e 34.8% não tinham água de beber tratada. Situação mais desfavorável e estatisticamente significativa foi observada entre os casos: 41.3% tinham 4 ou menos bens; 17.3% moravam com maior número de pessoas em moradias menores; em 24.2% a água não era proveniente da rede pública de abastecimento de água; 40.3% bebiam água sem tratamento adequado; e em 60.5% não havia rede pública de esgotamento sanitário. Ademais, o déficit de peso para a idade foi mais freqüente nos casos (12.7%) do que nos controles (8.2%), bem como as internações prévias por diarreia ocorreram 6 vezes mais nos casos (24.4%) do que nos controles (3.9%). A condição sócio-econômica da mãe e a saúde reprodutiva materna foram similares entre casos e controles, não havendo associação significativa com a internação por DA causada por enteropatógenos (exceto rotavírus). Na Tabela 1, encontram-se as

características da população do estudo e ORs (IC 95%) da associação entre fatores de risco e internação por DA.

Tabela 1 - Odds ratio e intervalo de confiança (95%) para a associação entre fatores de risco e internação por DA em crianças brasileiras menores de 2 anos

Fatores de risco		Caso		Controle		OR <sup>a</sup>	(IC 95%)
		n=1178		n=2515			
		n	%	n	%		
<b>Sócio-econômico</b>							
Total de bens	> 4 bens	692	58.7	1569	62.4	1	
	≤ 4 bens	486	41.3	946	37.6	1.17	1.01-1.34
Idade da mãe	≥20	962	81.7	2050	81.5	1	
	<20	216	18.3	415	18.5	1.00	0.83-1.19
Estado civil da mãe	Com parceiro	890	75.6	1917	76.2	1	
	Sem parceiro	288	24.4	598	23.8	1.04	0.88-1.22
Cor auto-referida da mãe	Branca	212	18.0	463	18.4	1	
	Parda/amarela	663	56.3	1354	53.8	1.07	0.88-1.29
	Negra/indígena	303	25.7	698	27.8	0.94	0.76-1.17
Ausência da mãe no domicílio devido ao trabalho	Parcial	147	12.5	342	13.6	1	
	Não trabalha	835	70.9	1728	68.7	1.12	0.91-1.39
	Integral	196	16.6	445	17.7	1	0.79-1.32
<b>Saneamento</b>							
Tipo de suprimento de água	Suprimento público de água	893	75.8	2053	81.6	1	
	Poço	182	15.5	270	10.7	1.54	1.26-1.89
	Fonte, cisterna e outros	103	8.7	192	7.6	1.24	0.96-1.59
Regularidade do suprimento de água	Regular	822	69.8	1766	70.2	1	
	Frequente	162	13.7	264	10.5	1.31	1.06-1.63
	Intermitente	194	16.5	485	19.3	0.86	0.71-1.03
Destinos dos dejetos na habitação	Esgotamento público	465	39.5	1204	47.9	1	
	Drenagem/tanque séptico e outros	713	60.5	1311	52.1	1.41	1.22-1.62
Tratamento da água potável	Química/filtrada/fervida/mineral	703	59.7	1706	67.8	1	
	Sem tratamento	475	40.3	809	32.2	1.42	1.23-1.64
<b>Contato</b>							
Aglomeração	1-2 pessoas/cômodo	974	82.7	2189	87.0	1	
	≥3 pessoas/cômodo	204	17.3	326	13.0	1.40	1.16-1.70
Nº. de crianças ≤ 5 anos morando no domicílio	Somente uma	646	54.8	1441	57.3	1	
	≥2 crianças	532	45.2	1074	42.7	1.10	0.96-1.27
<b>Saúde reprodutiva materna</b>							
Fumo durante a gestação	Não	1059	89.9	2264	90.0	1	
	Sim	119	10.1	251	10.0	1.01	0.80-1.27
Nº. de consultas pré-natais	≥ 6 consultas	831	70.5	1799	71.5	1	
	> 6 consultas	347	29.5	716	28.5	1.05	0.90-1.22
Tipo de parto	Normal	708	60.1	1478	58.8	1	
	Outros	470	39.9	1037	41.2	0.95	0.82-1.09
<b>Nutrição</b>							
Déficit peso/idade	Normal	1011	87.3	2261	91.8	1	
	Déficit	147	12.7	201	8.2	1.66	1.33-2.09
<b>Morbidade prévia</b>							
Internação por diarreia	Nenhuma	890	75.5	2418	96.1	1	
	Uma ou mais	288	24.5	97	3.9	8.13	6.38-10.36

<sup>a</sup>OR ajustado por idade, sexo e variância robusta de Jackknife, onde os clusters foram os hospitais.

Na Tabela 2 encontram-se os odds ratios estimados na regressão multivariada hierarquizada para os “*Modelo A*” (*intra-bloco*), “*Modelo B*” (*análise do nível hierárquico 1-distal*), “*Modelo C*” (*análise dos níveis hierárquicos 1 e 2-distal e intermediário*) e “*Modelo D*” (*análise dos três níveis–distal, intermediário e proximal- e modelo final*). No “*Modelo A*”, foram encontrados os seguintes fatores significativamente associados com a admissão hospitalar por DA: posse de quatro ou menos bens (*Bloco 1- fatores sócio-econômicos*); não ter abastecimento público de água, irregularidade no fornecimento de água, ausência de rede de esgotamento pública e falta de tratamento da água de beber (*Bloco 3- Saneamento*); ter três ou mais pessoas por cômodo do domicílio (*Bloco 4- Contato*); apresentar déficit de peso para a idade (*Bloco 5- Nutrição*), e ter tido uma ou mais internações devido à diarreia anteriores à atual admissão (*Bloco 6- Morbidade prévia*).

O “*Modelo B*”, mostrou que a posse de quatro ou menos bens (*Bloco 1-fatores sócio-econômicos*) foi tanto significativa no bloco 1 como no nível hierárquico 1, considerando que somente esta variável foi significativa na análise intra-bloco.

No “*Modelo C*” todos os fatores de saneamento permaneceram significativamente associados com a internação por DA quando a variável sócio-econômica foi incluída no modelo, embora a aglomeração (fator de contato) e ter quatro ou menos bens (fator sócio-econômico) perdessem sua significância.

No “*Modelo D*”, pode-se observar o efeito do nível proximal na ocorrência de internação por DA. A presença de déficit de peso-idade e uma ou mais internações por DA anterior à admissão atual mantiveram-se significantes, na presença das variáveis dos níveis hierárquicos superiores. O fator sócio-econômico (total de bens) perdeu a significância estatística quando os fatores de saneamento foram introduzidos no modelo, porém estes permaneceram significativamente associados com a internação por DA causada por enteropatógenos (exceto rotavirus), mesmo na presença das variáveis do nível proximal.

Tabela 2– Odds ratio, intervalo de confiança (95%) e frações atribuíveis à população (FAP) estimados a partir da análise de regressão multivariada hierarquizada

Fatores de risco		Modelo A		Modelo B		Modelo C		Modelo D		FAP
		OR <sup>a</sup>	(IC 95%)	OR <sup>b</sup>	(IC 95%)	OR <sup>c</sup>	(IC 95%)	OR <sup>d</sup>	(IC 95%)	
<b>Bloco 1-Sócio-econômico</b>										
Total de bens	> 4 bens	1		1		1		1		0.06
	≤ 4 bens	1.17	1.01-1.34	1.17	1.01-1.34	1.01	0.87-1.18	0.97	0.83-1.14	
<i>FAP fatores sócio-econômicos</i>										<b>0.06</b>
<b>Bloco 2-Saneamento</b>										
Tipo de suprimento de água	Público	1				1		1		0.05
	Poço	1.45	1.16-1.80			1.41	1.13-1.77	1.46	1.15-1.85	
	Fonte, cisterna, outros	1.05	0.81-1.37			1.02	0.78-1.34	0.83	0.61-1.12	
Regularidade do suprimento água	Regular	1				1		1		0.04
	Frequente	1.42	1.14-1.77			1.41	1.13-1.76	1.48	1.18-1.86	
	Intermitente	0.93	0.77-1.12			0.93	0.77-1.12	0.94	0.76-1.15	
Destino dos dejetos na habitação	Esgotamento Ppúblico	1				1		1		0.12
	Drenagem/tanque séptico e outros	1.26	1.08-1.47			1.25	1.07-1.45	1.24	1.06-1.46	
Tratamento da água de beber	Químico/filtrada/fervida/mineral	1				1		1		0.11
	Sem tratamento	1.37	1.18-1.58			1.34	1.15-1.56	1.32	1.13-1.55	
<i>FAP fatores de saneamento</i>										<b>0.28</b>
<b>Bloco 3-Contato</b>										
Aglomeração	1-2 pessoas/cômodo	1				1				0.05
	≥3 pessoas/cômodo	1.4	1.16-1.70			1.19	0.97-1.46			
<i>FAP fatores de contato</i>										<b>0.05</b>
<b>Bloco 4-Nutrição</b>										
Déficit peso-idade	Normal	1						1		0.05
	Déficit	1.66	1.33-2.09					1.47	1.14-1.89	
<i>FAP fatores nutricionais</i>										<b>0.05</b>
<b>Bloco 6-Morbidade prévia</b>										
Internação devido à diarreia	Nenhuma	1						1		0.21
	Uma ou mais	8.13	6.38-10.36					7.75	6.03-9.94	
<i>FAP fatores de morbidade prévia</i>										<b>0.21</b>
<b>Todos os FAPs</b>										<b>0.43</b>

<sup>a</sup>OR (ajustado por idade, sexo e variância robusta de Jackknife) estimado para os fatores intra-bloco (*Modelo A*);

<sup>b</sup>OR (ajustado por idade, sexo e variância robusta de Jackknife) estimado para o 1º nível hierárquico (*Modelo B*);

<sup>c</sup>OR (ajustado por idade, sexo e variância robusta de Jackknife) estimado para os fatores do 2º nível hierárquico, mantendo-se o fator significativo do 1º nível, não mediado pelos fatores do 2º nível (*Modelo C*);

<sup>d</sup>OR (ajustado por idade, sexo e variância robusta de Jackknife) estimado para os fatores do 3º nível hierárquico, para o fator de 1º nível não mediado pelos 2º e 3º níveis e para os fatores de 2º nível não mediados pelo 3º nível (*Modelo D-Final*);

<sup>e</sup>FAP estimado para cada variável, resumo dos FAPs para todas as variáveis intra-bloco e resumo da FAP para todas as variáveis do modelo final.

Todos os fatores no modelo final (*Modelo D*) explicaram 43% das internações por DA causadas por enteropatógenos (exceto rotavírus) em crianças brasileiras menores de dois anos. Os fatores com maior contribuição foram os de saneamento (FAP=28%), principalmente destino dos dejetos (FAP=12%) e tratamento da água de beber (PAF=11%); bem como mais de uma internação por DA (FAP= 21%).

#### **5.1.6. DISCUSSÃO**

Este estudo mostrou que a condição sócio-econômica desfavorável (posse de menos de quatro bens), a inadequada condição de saneamento (a falta de acesso à rede pública de água, irregularidade no fornecimento de água, não ter esgotamento sanitário adequado, não tratar a água de beber), o déficit de peso e morbidade prévia por diarreia grave (ter uma ou mais internações por diarreia anteriores à atual) contribuíram com 43% na ocorrência de internação por DA em crianças brasileiras de até 2 anos.

O conjunto de fatores de saneamento contribuiu com 28% para a ocorrência das internações por DA, destacando-se a falta de acesso ao esgotamento sanitário público (FAP=12%) e a falta de tratamento da água de beber (FAP=11%). Ter uma ou mais internações por DA contribuiu com 21% na ocorrência de internação por DA em crianças menores de 2 anos.

O efeito do fator sócio-econômico foi mediado pelos fatores de saneamento, os quais permaneceram significantes após a inclusão das variáveis proximais no modelo. Dessa maneira, ficou evidenciado que a contaminação ambiental, em função da deficiência na coleta e tratamento dos dejetos, e o acesso à água de pouca qualidade (falta de tratamento da água para beber), contribuíram fortemente para a ocorrência de mais de um episódio de internação por diarreia grave, fragilizando a saúde das crianças menores de 2 anos. Este resultado é consistente com estudo realizado por Barreto et al [26] em que uma redução de 22% na prevalência de diarreia em crianças muito jovens, foi observada, após o aumento da cobertura de programa de saneamento.



A falta de esgotamento sanitário evidenciada neste estudo está de acordo com os dados de saneamento básico no Brasil para o ano de 2008 [27]. Nos últimos anos, os investimentos realizados na infra-estrutura de saneamento no país promoveram acesso a serviço público de abastecimento de água em 94% dos municípios brasileiros, enquanto somente 55.2% deles tinham acesso ao esgotamento sanitário.

Vários estudos reportam que a magnitude da diarreia aguda causada por enteropatógenos (exceto rotavírus) em países ou regiões tem sido associada à pobreza e à precariedade de higiene e de saneamento básico [1,12, 28]. Medidas como fornecimento de água de boa qualidade, eliminação de dejetos e promoção de higiene nas comunidades poderiam reduzir a morbidade por diarreia entre 20 a 40% nos países em desenvolvimento [29-31].

A relação entre a melhoria da cobertura de saneamento básico e a redução de internações por diarreia em menores de um ano foi demonstrada em estudo realizado na Região Nordeste [15]. Por outro lado, há evidências de que a melhoria do estado nutricional das crianças brasileiras (especialmente devido ao efeito da transferência condicional de recursos financeiros através do programa bolsa família) associa-se negativamente com a internação de crianças por diarreia [16].

O acesso aos serviços de saúde, promovendo o aleitamento materno exclusivo, a vacinação de crianças, o monitoramento do crescimento e desenvolvimento de crianças menores de 5 anos e o tratamento precoce das diarreias agudas, reduziria a morbidade e a gravidade da diarreia com conseqüente diminuição das internações e mortes de crianças brasileiras devido à DA [32]. No Brasil, existem evidências de que o aumento da cobertura do Programa de Saúde da Família, estratégia que abrange ações primárias de saúde, está associado não só à redução da mortalidade infantil causada por diarreia, mas também à hospitalização infantil [33].

O estudo foi desenhado para avaliar a efetividade da vacina contra rotavirus humano e com a realização do PAGE e RT-PCR foi possível

verificar a presença de norovírus e astrovírus em 166 (14.1%) casos. Porém, nenhum outro teste foi realizado para identificação de enteropatógenos mais prevalentes em diarreias graves. A frequência de agentes etiológicos observada em crianças com diarreia aguda atendidas em um serviço de emergência de um grande centro urbano foi *E. coli* (23%), seguida do rotavírus (11.4%), *Shigella* (3.9%) e *Campylobacter* (1.7%). No entanto, há relato de que em uma proporção importante das diarreias (cerca de 45%) não é possível detectar o patógeno associado [12]. Dessa maneira, diferentes agentes etiológicos e suas diferentes rotas de transmissão poderiam estar associadas a diferentes fatores de confundimento que influenciariam na estimativa da associação.

Da mesma forma, na medida em que o estudo original objetivou investigar os fatores associados a DA por rotavírus, não foram coletadas informações mais amplas sobre os fatores de risco para DA grave, como os fatores ambientais (lixo, quantidade e qualidade da água, drenagem de águas servidas, existência de água encanada no interior da casa), higiene individual (preparação de alimentos e descarte de dejetos da criança) e da comunidade, escolaridade paterna e relacionada ao comportamento materno no domicílio [17]. Além disso, as informações sobre os fatores de saneamento foram obtidas de entrevistas com responsáveis ou cuidadores das crianças internadas e, assim, podem não refletir a realidade sanitária dos locais de origem dos casos e controles.

Não foi possível conhecer o grau de desidratação da criança ao ser internada e, por isso, nenhuma correção foi feita no peso na admissão registrado no prontuário médico, podendo ter havido super-estimativa do “déficit peso-idade”. No entanto, em geral, as crianças eram internadas após um período de permanência na emergência dos hospitais, onde faziam uso da hidratação venosa rápida e, possivelmente, o volume líquido corpóreo era reconstituído.

Mesmo diante das limitações, a precariedade do saneamento básico e ter tido vários episódios de diarreia grave foram os principais fatores

associados à internação por DA causada por enteropatógenos (exceto rotavirus). Promover ações preventivas por meio de aumento da cobertura de saneamento básico às populações e ampliar a cobertura das ações de saúde por meio do Programa de Saúde da Família são medidas fundamentais para reduzir a ocorrência de episódios diarreicos graves que resultam em internações de crianças menores de cinco anos no Brasil.

Uma vez que a diarreia grave persiste como um importante problema de saúde para as crianças brasileiras, é necessário dar continuidade aos estudos sobre os determinantes da diarreia grave em menores de 5 anos, numa abordagem dinâmica e baseado em modelos conceituais integradores. Os resultados poderão subsidiar estratégias de prevenção e intervenção com objetivo de reduzir a mortalidade e a morbidade por diarreia e suas conseqüências para a nutrição e desenvolvimento infantil.

### 5.1.7. Referências

- [1] Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005;**192**:S160-S170.
- [2] UNICEF-United Nations International Children's Emergency Fund; WHO-World Health Organization. *Diarrhea: why children are still dying and what can be done*. UNICEF; WHO: Geneva; New York; 2009.
- [3] Walker CF, Rudan I, Liu L, et al. Childhood pneumonia and Diarrhea 1. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;**381**:1405-16.
- [4] Patel K, Thillainayagam. Diarrhoea. *Medicine* 2008;**37**(1):23-7.
- [5] Curns AT, Steiner Ca, Barret M, Hunter K, Wilson E, et al. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine; analysis of hospital discharge data from 18 US states. *J Infect Dis* 2010, 201:1617-24.
- [6] Desai R, Oliveira LH, Parashar UD, Lopman B, Tate JE, Patel MM. Reduction in morbidity and mortality from childhood diarrhoeal disease after species A rotavirus vaccine introduction in Latin America - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;**106**:907-11.
- [7] do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;**8**, e1001024 DOI:10.1371/journal.pmed.1001024.
- [8] Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**(1 Suppl):S6-S10 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181fefa05.
- [9] Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New Engl J Med* 2010;**362**:299-305 DOI: 10.1056/NEJMoa0905211.
- [10] Cairncross S, Blumenthal U, Kolsky P, Moraes L, Tayeh A. The public and domestic domains in the transmission of disease. *Trop Med Int Health*. 1996;**1**(1):27-34.
- [11] Almeida TGM, Silva RM, Donaire LM, Moreira LE, Martinez MB. Enteropathogens associated with acute diarrheal disease in children. *J. pediatr. (Rio J.)* 1998;**74**(4):291-8.
- [12] Blake PA, Ramos S, MacDonald KL, Rassi V, Gomes TAT, Ivey C, Bean NH, Trabulsi LR. Pathogen-specific risk factors and protective factors for acute diarrheal disease in urban Brazilian infants. *J Infect Dis*, 1993, **167**(3):627-32.

- [13] Munford V, Souza EC, Caruzo TAR, Martinez MB, Rácz ML. Serological and molecular diversity of human rotavirus in São Paulo, Brazil. *Braz J Microbiol* 2007;**38**:459-66.
- [14] Gurgel RQ, Cunliffe NA, Nakagomi O, Cuevas LE. Rotavirus genotypes circulating in Brazil before national rotavirus vaccination: a review. *J Clin Virol* 2008;**43**:1-8 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.04.010.
- [15] Rastella D. Impact of the Water for All Program (PAT) and childhood morbidity and mortality from diarrhea in the Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica*, Rio de Janeiro, 2013;**29**(1):40-50.
- [16] Paes-Sousa R, Santos LMP, Miazaki ES. Effect of conditional cash transfer programme on child nutrition in Brazil. *Bull World Health Organ* 2011;**89**:496-503 DOI:10.2471/BLT.10.084202.
- [17] Eisenberg JNS, Trostle J, Sorensen RJD, Shields KF. Toward a Systems Approach to Enteric Pathogen Transmission: From Individual Independence to Community Interdependence. *Annu Rev Public Health* 2012;**33**:239–257. DOI:10.1146/annurev-publhealth-031811-124530.
- [18] Genser B, Strina A, Teles CA, Prado MS, Barreto ML. Risk Factors for Childhood Diarrhea Incidence. Dynamic Analysis of a longitudinal Study. *Epidemiology* 2006, **17**(6):658-67.
- [19] Ferrer SR, Strina A, Jesus SR, et al. A hierarchical model for studying risk factors for childhood diarrhoea: a case-control study in a middle-income country. *Int J Epidem* 2008; **37**:805-15.
- [20] Fucs SS, Victora CG, Fachel J. Modelo hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada a investigação de fatores de risco para diarreia grave. *Rev. Saúde Pública* 1996;**30**(2):168-78.
- [21] Ichihara MYT, Rodrigues LC, Santos CAST, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine* 2014;**Feb 4**, DOI: 10.1016/j.vaccine.2014. 01.007 [Epub ahead of print].
- [22] Leite JP, Alfieri AA, Woods PA, Glass RI, Gentsch JR. Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Arch Virol* 1996;**141**:2365-74.
- [23] Das BK, Gentsch JR, Cicirello HG, et al. Characterization of rotavirus strains from newborns in New Delhi, India. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1820-22.
- [24] Gentsch JR, Glass RI, Woods P, et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1365-73.
- [25] de Onis M. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development, 2006, World Health Organization; Geneva.
- [26] Barreto ML, Genser B, Strina A, et al. Effect of city-wide sanitation programme on reduction in rate of childhood diarrhea in Northeast Brazil: assessment by two cohort studies. *Lancet* 2007;**370**(9599):1622-28.
- [27] Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. IBGE. *Atlas de saneamento 2011*.
- [28] Cairncross S, Hunt C, Boisson S, et al. Water, sanitation and hygiene for the prevention of diarrhoea. *Int J of Epidemiol* 2010;**39**:i193-i205 DOI: 10.1093/ije/dyq035.
- [29] Esrey RA et al. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: improving water supplies and excreta disposal facilities: *Bull World Health Organ* 1985;**63**:757-72.
- [30] Baltazar JC, Tiglao TV, Tempongko SB. Hygiene behaviour and hospitalized severe childhood diarrhoea: a case-control study. *Bull World Health Organ* 1993;**71**(3/4):323-28.
- [31] Gorter AC, Sandiford P, Pauw J, Morales P, Pérez RM, Alberts H. Hygiene behavior in rural Nicaragua in relation to diarrhea. *Int J Epidem Association* 1998;**27**:1090-100.
- [32] Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003;**81**:197-204.
- [33] Macinto J, Guanais FC, Souza MFM. Evaluation of the impact of the family health program on infant mortality in Brazil, 1990-2002. *J Epidemiol Community Health* 2006;**60**:13-9. DOI: 10.1136/jech.2005.038323.

## **5.2. ARTIGO 2**

**EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA ROTAVIRUS NA PREVENÇÃO DE INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA CAUSADA POR ROTAVÍRUS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

### 5.2.1. RESUMO

#### EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA ROTAVÍRUS NA PREVENÇÃO DE INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA CAUSADA POR ROTAVÍRUS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

**Introdução:** Rotavírus é uma das principais causas de hospitalização e consultas ambulatoriais entre as crianças menores de cinco anos. Este estudo avaliou a efetividade geral e genótipo-específica da vacina oral monovalente contra rotavírus (cepa G1[P8]) na prevenção de internação de crianças brasileiras por diarreia aguda causada por rotavírus.

**Método:** Um estudo de caso-controle de base hospitalar foi conduzido envolvendo 10 hospitais em cinco Regiões do Brasil, utilizando-se o Sistema Nacional de Vigilância da diarreia causada por rotavírus, no período de julho de 2008 a agosto de 2011. Um total de 215 casos (com idade entre 4 a 24 meses) internados com diarreia confirmada para rotavírus foram selecionados e 1.961 controles hospitalizados sem diarreia foram pareados segundo a frequência de sexo e faixa etária entre os casos.

**Resultado:** A efetividade da vacina para duas doses (bruta) foi de 76% (IC 95%: 58-86), mantendo-se sua proteção até dois anos após a segunda dose. A efetividade para duas doses (ajustada) foi de 72% (IC 95%: 44-85), sugerindo não haver confundimento entre os fatores de ajuste analisados. Em metade dos casos, o genótipo foi G2P[4] e em 15% G1P[8]. A efetividade genótipo-específica (duas doses) foi de 89% (IC 95%: 78-95), para o G1P[8] e 76% (IC 95 %: 64-84) para G2[P4]. Para o grupo G1, foi de 74% (IC 95%: 35-90), para todos G2, 76% (IC 95%: 63-84), e para todos os genótipos não G1/G2, 63% (IC 95%: -27-99). A efetividade de uma dose foi de 62% (IC 95%: 39-97).

**Discussão:** A efetividade de duas doses da vacina monovalente contra o rotavírus na prevenção de internação com diarreia por rotavírus foi elevada, durou dois anos e foi semelhante tanto contra G1P[8] como contra G2[P4]. Com base nas conclusões do estudo, recomendamos o uso continuado da vacina contra rotavírus no Programa Nacional de Imunização do Brasil e o

monitoramento do surgimento precoce de novos ou inesperados genótipos de rotavírus.

**Palavras-chave:** diarreia por rotavírus, efetividade da vacina, hospitalização por diarreia aguda, diarreia infantil, vacinas, hospitalização.

### 5.2.2. ABSTRACT

#### EFFECTIVENESS OF ROTAVIRUS VACCINE AGAINST HOSPITALIZED ROTAVIRUS DIARRHEA: A CASE-CONTROL STUDY

**Introduction:** Rotavirus is one of the leading causes of hospitalization and outpatients visits among children under five. This study evaluated overall and genotype-specific vaccine effectiveness of oral monovalent rotavirus vaccine (G1[P8] strain) in preventing hospital admission of Brazilian children with rotavirus acute diarrhea.

**Method:** A hospital based case-control study was conducted in five Regions of Brazil using the National Rotavirus Acute Diarrhea Surveillance System from July 2008 to August 2011. A total of 215 cases (aged 4-24 months) admitted with confirmed rotavirus diarrhea were recruited and 1961 controls hospitalized without diarrhea were frequency matched by sex and age group to cases.

**Results:** Two-dose crude vaccine effectiveness was 76% (95% CI:58-86) lasting for two years. Two-dose adjusted effectiveness was 72% (95% CI:44-85), suggesting no appreciable confounding by those factors for which adjustment was made. In half the cases the rotavirus genotype was G2P[4] and in 15% G1[P8]. Genotype-specific VE (two doses) was 89% (95% CI:78-95), for G1[P8] and 76% (95% CI:64-84) for G2[P4]. For all G1, it was 74% (95% CI:35-90), for all G2, 76% (95% CI:63-84), and for all non G1/G2 genotypes, 63% (95% CI:-27-99). Effectiveness for one dose was 62% (95% CI:39-97).

**Conclusion:** Effectiveness of two-dose monovalent rotavirus vaccine in preventing hospital admission with rotavirus diarrhea was high, lasted for two years and it was similar against both G1[P8] and G2[P4]. Based on the findings of the study we recommend the continued use of rotavirus in the Brazilian National Immunization Program and monitoring the early emergence of unusual and novel rotavirus genotypes.

**Keywords:** rotavirus diarrhea, vaccine effectiveness, acute diarrhea hospitalization, child diarrhea, vaccine, hospitalization.



### 5.2.3. INTRODUÇÃO

A diarreia aguda (DA) é uma causa freqüente de consultas ambulatoriais e de internação de crianças menores de 5 anos [1]. No Brasil, antes da introdução da vacina monovalente contra o rotavírus (VORH), em março de 2006, cerca de 120.000 internações por ano ocorriam devido a DA em menores de cinco anos (DATASUS/Ministério da Saúde do Brasil, 2006).

O rotavírus do grupo A (RV-A) é o principal responsável pela ocorrência de diarreia aguda grave em crianças nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo a causa mais importante de morte nos países mais pobres [2,3]. Sete grupos de rotavírus foram identificados (A a G) e o grupo A (RV-A) é responsável por mais de 90% das infecções por rotavírus humanos [4]. RV-A tem uma grande diversidade genética devido a mais de 60 sorotipos (G e P) e as cepas mais comuns são: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] [5].

No Brasil, antes da introdução da vacina monovalente contra rotavírus humano (VORH), entre 12% a 42% das crianças menores de 5 anos com diarreia apresentavam amostras de fezes positivas para RV-A. Esta proporção variava entre 22% a 38% em crianças internadas por DA [6,7]. Mais de 51 combinações genotípicas foram identificadas, sendo os genótipos mais comuns: G1P[8], G9P[8] e G2P[4] [8].

A vacinação é a medida mais efetiva para prevenir a diarreia grave causada pelo RV-A [1,2,9] e sua adoção tem sido recomendada pela Organização Mundial de Saúde [10]. Uma vacina monovalente humana atenuada (cepa G1P[8]; Rotarix®) e uma pentavalente bovina-humana (cepas G1, G2, G3, G4 e P[8]; RotaTeq®) estão licenciadas em todo o mundo. A vacina Rotarix® foi introduzida no Programa Nacional de Imunização do Brasil (PNIB) em março de 2006, sendo usada em duas doses aos 2 e 4 meses de idade e co-administrada com as vacinas tetravalente, pneumococo e poliovírus.

A eficácia da vacina monovalente (VORH) na prevenção de diarreia causada por RV-A variou entre mais de 90% da Europa e na Ásia, 85% na América Latina, 72% na África do Sul a 49% no Malawi [11-14]. Três estudos de caso-controle realizados em um país de alta renda (Bélgica) [15] e em países de renda média e média-baixa (El Salvador e Bolívia) [16,17] encontraram uma efetividade da vacina para duas doses de 90%, 76% e 77%, respectivamente, e uma efetividade para uma dose de 91%, 51% e 56%, respectivamente, na prevenção de internações por DA causada por RV-A. No Brasil, dois pequenos estudos caso-controle mostraram uma variação na efetividade vacinal entre 40% a 85% na prevenção de internação causada por G2P[4] [18,19]. O motivo para a variação observada ainda não é clara e tem sido atribuída à diversidade antigênica, desnutrição e incidência de outros patógenos entéricos [20]. No entanto, uma forte evidência de proteção cruzada entre os genótipos tem sido demonstrada [11-14].

O impacto da vacina VORH após a sua introdução nos programas de imunização vem sendo avaliado e no Brasil, El Salvador e México houve uma redução na internação infantil devido a todas as causas de DA, variando entre 17 a 51% [21,22,23], além de uma redução de 22% na mortalidade por DA em crianças menores de 5 anos no Brasil e de 41% no México [24].

Este estudo irá avaliar a EV geral e genótipo-específica da vacina VORH, utilizada na rotina dos serviços de saúde, para prevenir a internação de crianças com diarreia aguda causada por RV-A no Brasil. Será também avaliada a EV geral e genótipo-específica de acordo com o tempo desde a vacinação da segunda dose até a admissão hospitalar (limitado até dois anos).

#### **5.2.4. MÉTODOS**

##### **a) Desenho do estudo**

Estudo caso-controle de base hospitalar, cujo pareamento foi realizado de acordo com a frequência por sexo e faixa etária dos casos. Os hospitais atendiam crianças com uma grande variedade de doenças,

provenientes de áreas geográficas similares. Dezesete hospitais participantes do Sistema Nacional de Vigilância das Diarréias causadas por Rotavírus foram convidados a colaborar com o estudo, com base no grande número de amostras positivas para RV-A em 2007, no nível adequado de organização da unidade e na facilidade de acesso aos dados. Após consulta e acordos sobre a logística do trabalho de campo com a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), a vigilância epidemiológica dos hospitais e dos estados, os laboratórios de Saúde Pública (LACEN's) e os laboratórios nacionais de referência, 10 hospitais localizados em cinco macro-regiões do Brasil (6 em capitais estaduais e 4 em municípios) foram selecionados (Anexo 4).

#### g) Participantes

##### b.1) Crianças elegíveis

As crianças eram elegíveis para participar do estudo se elas fossem internadas nos hospitais do estudo, com idades entre 4 a 24 meses (e, portanto, com idade suficiente para ter recebido a segunda dose da vacina VORH) e não terem tido diarreia até três semanas antes da admissão ou durante a internação. As crianças elegíveis foram listadas em um formulário de cadastramento (Anexo 5) com objetivo de excluir: 1) àquelas que tinham alguma condição de saúde que poderia reduzir a efetividade da vacina (imunodeficiência, doenças gastrointestinais (ex. diverticulite), malformações ou neoplasias) ou que poderia estar relacionada à efetividade da vacina (sinais e sintomas gerais ou doenças infecciosas e parasitárias); 3) àquelas que receberam a segunda dose da vacina até 15 dias antes da internação; 4) àquelas cuja vacinação não estava de acordo com a recomendação do BNIP. As crianças elegíveis que preencheram os critérios específicos para caso ou para controle efetivo foram incluídas. Este procedimento teve como objetivo selecionar os controles da população que produziu os casos, na medida em que as crianças internadas por DA ou por outras doenças eram suscetíveis de vir de uma mesma população, dado o Sistema Universal de Saúde no Brasil (SUS).

##### b.2) Potenciais casos e controles

Os critérios de inclusão para os casos potenciais foram: admissão com DA (definida como três ou mais líquidos fezes em 24 horas, até 14 dias antes da admissão) sem doença associada, amostra de fezes coletadas até 48 horas após a admissão e positiva para RV-A e permanência no hospital por pelo menos 24 horas. As crianças foram incluídas no estudo apenas na primeira hospitalização.

Os critérios de inclusão para controles potenciais foram: admissão nos mesmos hospitais dos casos com doenças do aparelho respiratório, geniturinário, músculo-esquelético, sistema nervoso, da pele e tecido subcutâneo, orelha e processos mastóide, doenças do olho e anexos e causas externas. Os controles foram excluídos se eles tinham história prévia de diarreia por RV-A ou doença imunoprevenível (uma vez que as crianças que não receberam uma vacina são mais propensas a não receber outras vacinas).

Todos os controles potenciais que atendiam aos critérios, anteriormente mencionados, foram submetidos a uma seleção posterior pelo pareamento por frequência de sexo e faixa etária dos casos (frequency matching), de modo que todos os controles efetivos tiveram a mesma distribuição dos principais fatores de confusão (sexo e faixa etária na admissão: 4-6 meses, 7-11 meses e 12-24 meses) dos casos. Esta abordagem teve como objetivo selecionar, a partir do conjunto de controles potenciais, um grupo de controle efetivo, com a mesma distribuição de fatores de confusão dos casos efetivos. Considerando que havia um número maior de controles potenciais do que o necessário para compor os grupos pareados por distribuição de frequência, os controles efetivos foram selecionados de forma aleatória, utilizando-se o comando "sample" do Stata versão 11.0.

### b.3) Casos e controles efetivos

Casos: foram incluídos todos os casos potenciais que preenchiam os critérios acima e tinham amostra de fezes positiva para rotavírus e resultado confirmado pelo laboratório de referência.

Controles: foram incluídos todos os controles potenciais que preenchiam os critérios acima e foram selecionados aleatoriamente pelo método do frequency matching.

Uma amostra de fezes foi coletada até 48 horas após a admissão, como parte do Sistema de Vigilância da DA RV-A. As amostras foram armazenadas sob refrigeração e transportadas para os LACEN's de cada Estado onde o hospital estava localizado, de acordo com as diretrizes da Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública/Ministério da Saúde do Brasil (CGLAB/ SVS/MS). A investigação do RV-A foi realizada pelo ensaio imunoenzimático (EIA), utilizando-se kits comerciais e seguindo a recomendação do fabricante (Dako® ou Oxoide®).

h) A investigação laboratorial de casos potenciais

Todas as amostras positivas para RV-A e 25% das amostras negativas foram enviadas para um laboratório de referência, de acordo com a localização do LACEN: 1) Laboratório Nacional de Referência (Instituto Evandro Chagas [Belém, PA]; 2) Laboratório de Referência Regional (Instituto Adolfo Lutz [São Paulo, SP], e o Instituto Oswaldo Cruz [Rio de Janeiro, RJ]). Os resultados foram confirmados por ensaio imunoenzimático (EIA) e por eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE), de acordo com Leite et al. [25]. As suspensões fecais e a extração de ácidos nucleicos foram efetuadas de acordo com Leite et al. [25] e Boom et al. [26] respectivamente. A identificação do genótipo do RV-A foi realizada por meio de reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR), como descrito por Das et al. [27] (genótipo "G") e Gentsch et al. [28] (genótipo "P"). Os resultados da identificação genotípica foram enviados por e-mail para CGLAB/SVS/MS e para o Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA).

i) Coleta de Dados

Informações de casos e controles foram coletadas por entrevistadores que visitaram todos os hospitais diariamente, no período de julho de 2008 a agosto de 2011 (Anexos 5 e 6). Os prontuários médicos foram revisados e o cuidador ou o responsável da criança respondeu a um

questionário padrão contendo identificação, história clínica e evolução, condição sócio-econômica, saneamento, alimentação e estado nutricional da criança e os aspectos reprodutivos maternos (Anexo 7). O estado vacinal da criança foi avaliado por meio do cartão de vacinação apresentado durante o período da internação ou foi obtido através de visita domiciliar, telefone ou consulta à equipe de saúde da família da área de residência da criança. O estado vacinal foi classificado de acordo com o número de doses recebidas e o tempo entre a segunda dose e a internação. O peso na admissão foi obtido a partir do registro no prontuário médico e seu déficit foi avaliado de acordo com os padrões de peso segundo a idade para meninos e meninas, proposto pelo Centro Nacional para Estatísticas de Saúde (NCHS) [29]. A cor da pele da mãe foi auto-referida.

Os questionários dos casos e controles potenciais foram enviados para ISC/UFBA e revisores confirmaram a classificação em casos e controles, avaliando-se os critérios de inclusão e exclusão.

Para complementar os dados sobre o período reprodutivo materno e o parto foi realizada uma busca de informações no Sistema de Nascidos Vivos (SINASC) de sete cidades. Este sistema abrange entre 80% a 90% dos nascimentos no Brasil. A idade da criança (no momento da admissão e na administração da primeira e da segunda dose da vacina) e a duração do aleitamento materno foram calculadas em dias tendo como referência a data de admissão no hospital. Os casos e controles foram agrupados em três faixas etárias segundo a idade no momento da admissão: 4-6 meses, 7-11 meses e 12-24 meses.

j) Tamanho da amostra

O tamanho mínimo necessário da amostra (utilizando-se o EPI-INFO 6.0) foi de 88 casos e 88 controles (para a cobertura vacinal de 70%, EV de 65%, intervalo de confiança de 95% e 90% de poder). O tamanho da amostra obtida (215 casos e 1.961 controles) permitiu a estimativa da efetividade da vacina genótipo-específica.

#### k) Análise estatística

A estimativa da efetividade da vacina foi obtida por meio de regressão logística multivariada não condicional, apropriada quando o frequency matching é utilizado. O odds ratio foi ajustado por: a) sexo e idade utilizados no pareamento pelo frequency matching; b) ano de nascimento, para controlar a cobertura vacinal por ano; e c) estimativa da variância robusta de Jackknife, na qual os clusters foram os hospitais. Possíveis fatores de confusão foram incluídos no modelo logístico final quando o  $p$ -valor da associação foi  $<0.20$  (análise bivariada). Foi utilizado o método backward para analisar a presença de fatores de confundimento. O melhor ajuste do modelo foi dado pelo critério de informação de Akaike (AIC) [30]. Considerando que na análise por número de doses não foi verificado confundimento entre as variáveis potencialmente confundidoras incluídas no modelo, as análises posteriores (EV por tempo desde a segunda dose da vacina até a internação e EV genótipo-específica) foram controladas apenas pela idade, sexo, ano de nascimento, e estimativa da variância robusta de Jackknife. Como a frequência de valores ignorados entre as variáveis de confusão foi muito baixa (menos de 1%) eles foram atribuídos à categoria de referência (considerada não exposta), possibilitando a manutenção de todos os casos na análise.

Realizamos uma análise estratificada por ano de admissão para controlar o aumento da cobertura vacinal com o tempo. Além disso, uma análise de sensibilidade (para duas doses apenas) também foi efetuada, na qual casos e controles que não apresentaram cartão de vacina foram incluídos na análise como vacinado ou não vacinado, assumindo-se, assim, erro de classificação não diferencial.

A EV foi calculada através da seguinte fórmula:  $EV = (1 - OR \text{ da vacina}) \times 100$ . A análise estatística foi realizada com o Stata versão 12.1 (Copyright 1985-2011 StataCorp).

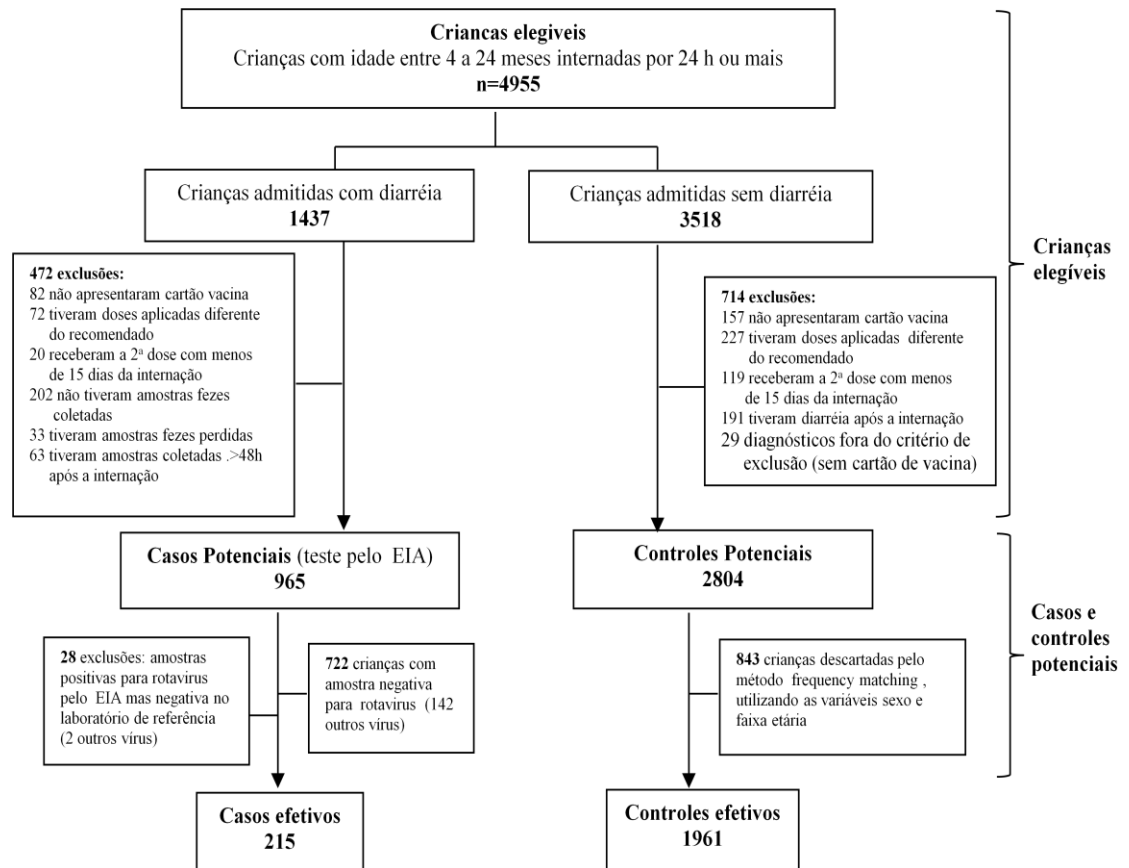
### 5.2.5. RESULTADOS

#### a) População de estudo

No período de julho de 2008 a agosto de 2011, um total de 4.955 crianças elegíveis, com idade entre 4 a 24 meses, foi recrutado para o estudo. Destas, 697 crianças não atendiam aos critérios de inclusão referentes à situação vacinal: 268 não tinham cartão de vacina; 299 receberam a vacinação de forma diferente da recomendação do BNIP e 130 receberam a segunda dose com menos de 15 dias até a admissão. A Figura 1 mostra a distribuição das exclusões para casos e controles. Além disso, 298 crianças elegíveis com DA não cumpriram os critérios de inclusão relacionados à coleta de amostras de fezes: em 202 a amostra de fezes não foi coletada, em 33 as amostras foram perdidas e em 63 a amostra foi coletada com mais de 48h após a admissão. Amostras de 965 casos potenciais foram testadas para RV-A, com os seguintes resultados: 722 foram negativas (dos quais 142 tinham outro vírus identificado e 28 foram positivas no primeiro ensaio imunoenzimático, mas negativa no laboratório de referência) e 215 foram positivas para o RV-A e confirmadas por EIA e/ou PAGE e RT-PCR. Do total de crianças elegíveis para os controles, 191 desenvolveram diarreia durante a internação e não foram selecionados para o estudo e 843 não foram selecionados no pareamento pelo método do frequency matching. Um total de 215 casos efetivos e 1961 controles efetivos foi selecionado.



**Figura 1- População do estudo**

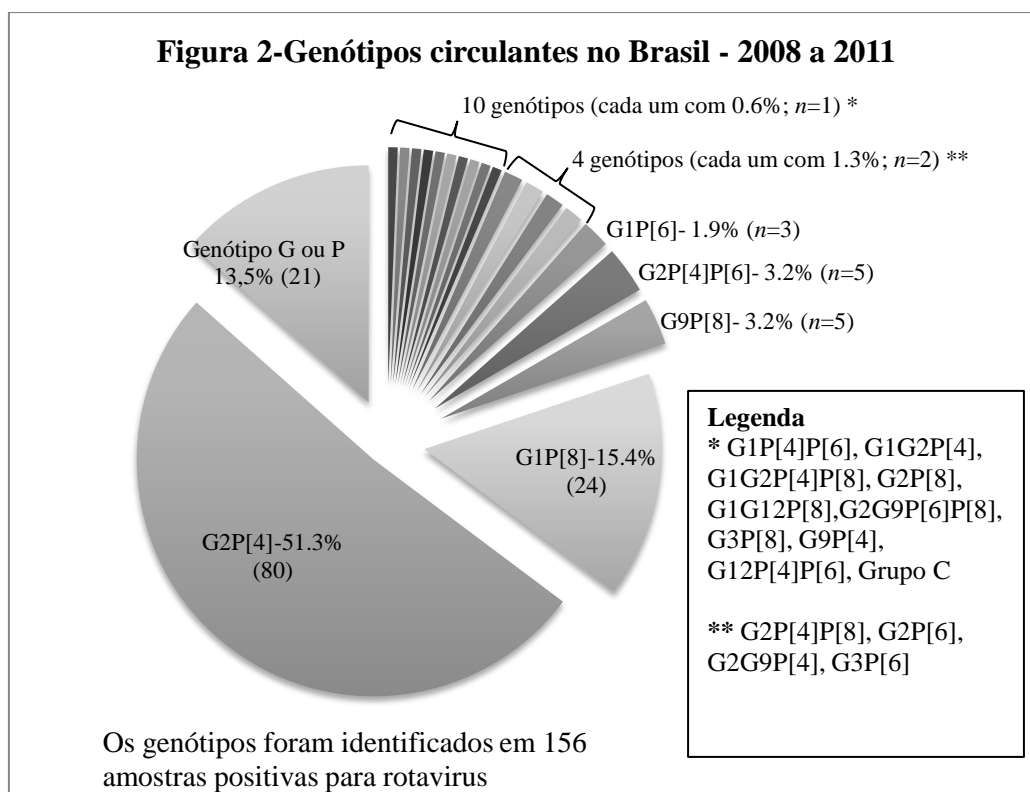


As características da população do estudo são apresentadas nas Tabelas suplementares 1A, 1B, 1C (Anexo 1). A média de idade dos casos e controles foi de 14 meses. Comparados aos controles, os casos tiveram pior condição sócio-econômica e sanitária, suas mães tinham menos anos de escolaridade e suas famílias viviam em casas menores, com muitos membros da família e com mais de uma criança menor que 5 anos. Tabagismo e consumo de álcool durante a gravidez e o início tardio do pré-natal foi significativamente maior entre os casos. Além disso, uma ou mais visitas a serviços de saúde ou internações por diarreia antes da atual admissão hospitalar foram mais frequentes nos casos do que nos controles. Houve uma maior proporção de controles que nunca foi amamentada exclusivamente (12.1%) em comparação com os casos (7.4%).

O uso da vacina entre os casos e controles foi significativamente diferente: 31.2% (67) dos casos não foram vacinadas em comparação com

10.3% (201) dos controles, enquanto que 53.5% (115) dos casos e 75.5% (1.481) dos controles receberam duas doses de vacina.

Das crianças até dois anos internados com DA, 22.3% foram RV-A positivos e em 156 amostras foram identificados os genótipos (73%). A distribuição de genótipos "P" e "G" é apresentada na Figura 2 e Tabela 2 (Anexo 2). Genótipos "G" e "P" foram identificados em 135 (63.3%) amostras positivas ( $n=215$ ), e "G" ou "P" em 21 amostras. Houve predomínio do genótipo G2P[4] (51.3%,  $n=80$ ), seguido por G1P[8] (15.4%,  $n=24$ ). De todos os genótipos observados o G2 foi encontrado em 57% ( $n=89$ ) e o G1 em 23% ( $n=36$ ). Os outros genótipos identificados foram: grupos mistos ( $n=14$ ), G9 ( $n=6$ ), G3 ( $n=3$ ) e as cepas incomuns, tais como G12 ( $n=2$ ) e grupo C ( $n=1$ ). Infecções mistas e genótipos incomuns foram identificados em 10.9% das amostras positivas para RV-A.



#### b) Efetividade da Vacina

A EV para duas doses ajustada (ajustada para o ano de nascimento e para as variáveis do frequency matching) foi de 76% (IC 95%: 58-

86) (Tabela 1). A efetividade da vacina controlada pelos potenciais fatores de confusão foi muito semelhante (72%, IC 95%: 44-85), sugerindo não haver confundimento pelos fatores para o qual foi feito o ajuste.

Foi excluída uma proporção similar de casos (5.7%) e controles (5.3%), porque eles não tinham cartão de vacina. A análise de sensibilidade estimou a EV (duas doses) em 66% (IC 95%: 42-80) se eles fossem incluídos como vacinados e EV em 74% (IC 95 %: 53-86) se incluídos como não vacinados.

Tabela 1- Efetividade da vacina VORH na prevenção de internação devido à diarreia causada por rotavírus em crianças brasileiras

Dose	Caso	Controle	ORaj <sup>a</sup>	EV	ORaj <sub>1</sub> <sup>b</sup>	EV
Vacina	<i>n</i>	<i>n</i>	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
Não vacinado	67	201	1	-	1	-
Vacinado	115	1481	0.24 (0.14-0.42)	<b>76 (58-86)</b>	0.28 (0.15-0.56)	<b>72 (44-85)</b>
<i>(Duas doses)</i>						
Parcialmente vacinado	33	279	0.38 (0.23-0.61)	62 (39-77)	0.40 (0.25-0.63)	60 (37-75)
<i>(Uma dose)</i>						
AIC <sup>c</sup>			1318.253		1194.454	

<sup>a</sup>Odds ratio ajustada por ano de nascimento e variáveis (sexo e faixa etária) usadas no pareamento por frequency matching, e estimativa da variância de Jaccknife, onde os clusters foram os hospitais. A efetividade da vacina (EV) foi calculada pela fórmula:  $(1-OR) \times 100\%$ .

<sup>b</sup>Odds ratio ajustada por ano de nascimento e variáveis (sexo e faixa etária) usadas no pareamento por frequency matching e confundidoras (escolaridade materna, ausência materna do domicílio, fumo na gestação, tipo e regularidade no fornecimento da água, número de hospitalizações por diarreia aguda antes da admissão atual e amamentação exclusiva) e estimativa da variância de Jaccknife, onde os clusters foram os hospitais.

<sup>c</sup>Critério de informação de Akaike para ajuste da bondade do modelo estatístico.

A EV (ajustada para o ano de nascimento e as variáveis do frequency matching) para uma dose foi de 62% (IC 95%: 39-97) e EV ajustada para os potenciais fatores de confundimento foi de 60% (IC 95%: 37-75).

A Tabela 2 mostra que a EV (duas doses) foi semelhante para menos de um ano (74%, IC 95%: 58-84) e de um a dois anos (78%, IC 95%: 54-90) após a vacinação da segunda dose até a internação. A EV para G1P[8] e G2P[4] de acordo com o tempo de vacinação após a segunda dose foi

marginalmente maior para G1P[8] (90%; IC 95%: -0.092-100 para <1 ano e 89%; IC 95%: 0.01-99 para um a dois anos) do que para G2P[4] (77%; IC 95%: 57-88 para <1 ano e 75%; IC 95%: 56-86 para um a dois anos).

A Tabela 3 apresenta a EV genótipo-específica segundo número de doses da vacina. A EV (duas doses) foi de 89% (IC 95%: 78-95) para G1P[8]; 76% (IC 95%: 64-84) para G2P[4]; 74% (IC 95%: 35-90) para todos os G1, 76% (IC 95%: 63-84) para todo o grupo G2 e 63% (IC 95%: -27-99) para todos os genótipos não G1/G2.

Tabela 2- Efetividade global e genótipo-específica da vacina VORH na prevenção de internação de crianças brasileiras devido à diarreia causada por rotavírus segundo o tempo de vacinação após a segunda dose

Tempo após a segunda dose	Caso <i>n</i>	Controle <i>n</i>	ORaj <sup>a</sup> (IC 95%)	EV (IC 95%)
<b>Overall</b>				
Não vacinado	67	201	1	-
<1 year	71	938	0.26 (0.16-0.42)	74 (58-84)
1 to 2 years	44	543	0.22 (0.10-0.46)	78 (54-90)
<i>AIC<sup>b</sup>(1114.384)</i>				
<b>G1[P8]</b>				
Não vacinado	9	201	1	-
<1 year	4	938	0.10 (0.005-1.92)	90 (-0.92-100)
1 to 2 years	3	543	0.11 (0.01-99)	89 (0.01-99)
<i>AIC<sup>b</sup> (168.4906)</i>				
<b>G2[P4]</b>				
Não vacinado	25	201	1	-
<1 year	22	938	0.23 (0.12-0.43)	77 (57-88)
1 to 2 years	19	543	0.25 (0.14-0.44)	75 (56-86)
<i>AIC<sup>b</sup> (533.5553)</i>				

<sup>a</sup>Odds ratio ajustada por ano de nascimento e variáveis (sexo e faixa etária) usadas no pareamento por frequency matching, e estimativa da variância de Jacckknife, onde os clusters foram os hospitais. A efetividade da vacina (EV) foi calculada pela fórmula:  $(1 - OR) \times 100\%$ .

<sup>b</sup>Critério de informação de Akaike para ajuste da bondade do modelo estatístico.

A EV manteve-se muito semelhante quando a análise foi estratificada por ano de admissão hospitalar sugerindo que a efetividade não sofreu alteração com o aumento da cobertura vacinal (dados não apresentados).

Tabela 3- Efetividade genótipo-específica da vacina VORH na prevenção de internação de crianças brasileiras com diarreia aguda causada por rotavírus

Nº doses da vacina por genótipo	Case <i>n</i>	Control <i>n</i>	ORadj <sup>a</sup> (95%CI)	VE (95%CI)
<b>G1[P8]</b>				
Não vacinado	9	201	1	-
Vacinado ( <i>Duas doses</i> )	7	1481	0.11 (0.05-0.22)	<b>89 (78-95)</b>
Parcialmente vacinado ( <i>Uma dose</i> )	8	279	0.69 (0.30-1.57)	31 (-57-70)
<i>AIC</i> <sup>b</sup> (236.815)				
<b>G2[P4]</b>				
Não vacinado	25	201	1	-
Vacinado ( <i>Duas doses</i> )	41	1481	0.24 (0.16-0.36)	<b>76 (64-84)</b>
Parcialmente vacinado ( <i>Uma dose</i> )	14	279	0.43 (0.22-0.85)	57 (15-78)
<i>AIC</i> <sup>b</sup> (641.170)				
<b>G1</b>				
Não vacinado	10	201	1	-
Vacinado ( <i>Duas doses</i> )	18	1481	0.26 (0.10-0.65)	<b>74 (35-90)</b>
Parcialmente vacinado ( <i>Uma dose</i> )	8	279	0.62 (0.22-1.79)	38 (-79-78)
<i>AIC</i> <sup>b</sup> (350.510)				
<b>G2</b>				
Não vacinado	29	201	1	-
Vacinado ( <i>Duas doses</i> )	50	1481	0.24 (0.16-0.37)	<b>76 (63-84)</b>
Parcialmente vacinado ( <i>Uma dose</i> )	17	279	0.44 (0.26-0.74)	56 (26-74)
<i>AIC</i> <sup>b</sup> (743.862)				
<b>Non G1/G2</b>				
Não vacinado	3	201	1	-
Vacinado ( <i>Duas doses</i> )	6	1481	0.37 (0.11-1.27)	<b>63 (-27-99)</b>
Parcialmente vacinado ( <i>Uma dose</i> )	2	279	0.47 (0.72-3.09)	53 (-2.09-28)
<i>AIC</i> <sup>b</sup> (137.232)				

<sup>a</sup>Odds ratio ajustada por ano de nascimento e variáveis (sexo e faixa etária) usadas no pareamento por frequency matching, e estimativa da variância de Jacckknife, onde os clusters foram os hospitais. A efetividade da vacina (EV) foi calculada pela fórmula:  $(1 - OR) \times 100\%$ .

<sup>b</sup>Critério de informação de Akaike para ajuste da bondade do modelo estatístico.

## 5.2.6. DISCUSSÃO

A EV para duas doses foi de 76% (IC 95%: 44-85), apesar da grande diversidade de genótipos do rotavírus circulantes no Brasil e a predominância do genótipo G2P[4] (51.3%). Encontramos 10.9% de genótipos mistos e incomuns como seria esperado nos países em desenvolvimento [31,32]. A EV permaneceu elevada até dois anos após a segunda dose de vacinação e foi maior para G1P[8] do que para G2P[4].

A variação da eficácia e efetividade da vacina RV-A tem sido relatada na literatura: a eficácia foi mais elevada na Europa (96.4% contra DA grave por RV-A) [11] do que em um país de baixa renda (Malawi; 49.2% contra todas as diarreias; e 57.5% contra a internação por diarreia) [13] e em países com alta taxa de mortalidade (63%) [33]. Nos países de renda média na América Latina [12], a eficácia foi de 84.8% contra DA grave e na África do Sul foi de 72.2% contra todas as diarreias [13]. Este estudo demonstrou uma efetividade vacinal semelhante à encontrada em El Salvador [16] e na Bolívia [17] (73% e 76% para diarreia grave) e em um estudo realizado no Brasil [18] (75.8% contra a internação por diarreia), mas menor do que na Bélgica (90%) [15].

A EV para duas doses manteve-se elevada por dois anos. Isto é semelhante ao de outros países com baixa mortalidade, mas diferente de alguns países com alta taxa de mortalidade, onde a EV diminui no segundo ano após a vacinação [5]. Em estudo recente na Nicarágua também não foi demonstrado declínio para a vacina pentavalente em crianças de 12 meses ou mais com DA muito grave [34]. Outras razões para a constatação da não redução da efetividade no segundo ano em nosso estudo são: a EV foi analisada por tempo desde a segunda dose da vacina, enquanto na maioria dos países a EV é analisada pelo tempo desde o nascimento e a EV foi estimada somente contra casos graves. Além disso, a redução na efetividade observada em outros estudos pode estar associada aos pequenos números utilizados na estimativa da efetividade no segundo ano de vida [35]. As razões para a variação da EV e para a duração da proteção da vacina não são consensuais na literatura. A constatação de que no Brasil, a efetividade global contra internação por DA foi semelhante à de outros países de renda média e a elevada efetividade no segundo ano após a vacinação ser semelhante à dos países europeus pode contribuir para avançar nessa compreensão.

Uma única dose ofereceu alguma proteção, de acordo com a literatura, embora a EV tenha sido maior do que em El Salvador [16] e na Bolívia [17] e mais baixa do que na Bélgica (91%) [15].

A efetividade vacinal estimada neste estudo é consistente com a redução da taxa de internação e da mortalidade infantil por DA após a introdução da vacina no Brasil [21].

A EV genótipo-específica foi elevada para G1P[8] (89%) e um pouco menor para o G2P[4] (76%), indicando haver proteção cruzada. Os modelos animais mostraram que a imunidade contra o rotavírus do grupo A (RV-A) apresenta componentes homotípicos e heterotípicos. Infecções repetidas de RV-A adquiridas naturalmente ou por vacinação aumentam a imunidade protetora para vários serotipos, como indicado pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e de reação cruzada de anticorpos bloqueadores de epítipo específicos para antígenos VP7 e VP4. Nos ensaios clínicos da vacina humana (monovalente, Rotarix®; pentavalente, RotaTeq®), bem como nos estudos de acompanhamento, ambas as vacinas apresentaram proteção homotípica, bem como proteção heterotípica contra diferentes genótipos de RV-A, incluindo G2P[4] e G9P[8] [12,19,36,37].

A EV genótipo-específica também permaneceu elevada no segundo ano, em contraste com os achados para os países de renda média. A EV foi de 74% para todos os tipos G1, 76% para todos os tipos G2 e inferior para o tipo não G1/G2 (de 63%), embora os números tenham sido muito pequenos. O resultado da EV contra G2P[4] é semelhante aos dois pequenos estudos realizados no Brasil (75.4% para 77% a G2P[4]), mas ao contrário deles, a efetividade contra ambos G1P[8] e G2P[4] não caiu no segundo ano [18,19].

Há uma discussão se o uso da vacina leva à substituição de serotipo [19]. A alta eficácia contra ambos G1P[8] e G2P[4] sugere que a predominância de G2P[4] parece ser em decorrência de um padrão cíclico das cepas de rotavírus no Brasil, como relatado anteriormente [38,39].

Este estudo evitou a possibilidade de redução artificial da efetividade usando controles sem diarreia, em vez de controles com diarreia e negativos para rotavírus nas fezes (potencial falso negativo). Usando EIA,

PAGE e RT-PCR foi possível confirmar que todos os casos eram verdadeiros casos de RV-A.

A estratégia de coleta de dados permitiu-nos obter dados individuais para controlar possíveis fatores de confusão e verificar as possíveis interações relacionadas à EV global. Após controle para sete variáveis, nenhum fator de confusão foi identificado.

Não foi possível investigar se a efetividade diminuiu após dois anos da segunda dose de vacina, pois a amostra de casos limitou-se a idade de dois anos, ou se existiu interferência da vacina poliovírus oral na efetividade da vacina, na medida em que as duas vacinas são administradas ao mesmo tempo. Na análise de sensibilidade, partimos do pressuposto de perda não diferencial. Embora tenha sido um estudo caso-controle, o viés de memória não foi relevante, na medida em que a exposição principal foi obtida a partir dos registros do cartão de vacina e não pela lembrança das vacinas recebidas pela criança.

Os genótipos do RV-A foram identificados em 73% das amostras positivas, o que pode ter levado ao desconhecimento da circulação de outros genótipos. Apesar disso, foi possível estimar a EV genótipo-específica para as cepas circulantes mais comuns.

Em conclusão, o estudo mostrou uma efetividade consistente para duas doses da vacina oral monovalente, na prevenção de internações de crianças brasileiras com DA RV-A e mais próxima da EV da Europa do que da África. A proteção durou dois anos, foi semelhante contra G1P[8] e G2P[4] e ligeiramente inferior contra não G1/G2. A primeira dose conferiu alguma proteção.

As conclusões do estudo apóiam o uso continuado da vacina rotavírus no Programa Nacional de Imunização do Brasil e o monitoramento para detecção precoce do surgimento de genótipos de rotavírus incomuns e novos.



Uma vez que esta vacina (que requer apenas duas doses e é co-administrada com outras vacinas) fornece a proteção adequada, os benefícios de uma mudança para uma vacina multivalente (necessidade de três doses) poderiam ser questionáveis, pois poderia não haver aumento da proteção e levar a esquemas de vacinação incompletos.

Pode ser útil a realização de estudos de custo-efetividade para subsidiar a política nacional de imunização. Além disso, outros estudos de efetividade devem ser conduzidos para investigar as razões da variação observada na EV da vacina monovalente contra o rotavírus.

Finalmente, é importante identificar o surgimento precoce de genótipos de incomuns e novos de rotavírus, de modo que a efetividade da vacina possa ser continuamente verificada.

## 5.2.7. Referências

- [1] Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: Targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;1;92(Suppl 1):S160-S166 DOI:10.1086/431504.
- [2] Parashar UD, Breese JS, Widdowson MA and Gentsch JR. New breaths for rotavirus vaccine. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2006;3(2):159-63.DOI: 10.1016/j.ddstr.2006.06.005.
- [3] O’Ryan M, Lucero Y, Linhares AC. Rotarix(R): vaccine performance 6 years post licensure. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:1645-59 DOI: 10.1586/erv.11.152.
- [4] Armah GE, Steele AD, Binka FN, et al. Changing patterns of rotavirus genotypes in Ghana: emergence of human rotavirus G9 as a major cause of diarrhea in children. *J Clin Microbiol* 2003;41:2317-22.
- [5] Patel MM, Glass R, Desai R, Tate JE, Parashar UD. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure?. *Lancet* 2012;561-79.
- [6] Luz CR, Mascarenhas JD, Gabbay YB, et al. Rotavirus serotypes and electropherotypes identified among hospitalised children in São Luis, Maranhão, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2005;47:287-93 DOI: /S0036-46652005000500009.
- [7] Munford V, Souza EC, Caruzo TAR, Martinez MB, Rácz ML. Serological and molecular diversity of human rotavirus in São Paulo, Brazil. *Braz J Microbiol* 2007;38:459-66.
- [8] Gurgel RQ, Cunliffe NA, Nakagomi O, Cuevas LE. Rotavirus genotypes circulating in Brazil before national rotavirus vaccination: a review. *J Clin Virol* 2008;43:1-8 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.04.010.
- [9] Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;4: 561-70.
- [10] WHO, Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009- conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:518.
- [11] Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757-63 DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61744-9.

- [12] Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;**371**:1181-9 DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60524-3.
- [13] Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 2010; **362**:289-98 DOI: 10.1056/NEJMoa0904797.
- [14] Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine* 2009; **27**:5936-41 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.098.
- [15] Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; **345**, e4752 DOI: 10.1136/bmj.e4752.
- [16] de Palma O, Cruz L, Ramos H, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010; **340**, c2825 DOI: 10.1136/bmj.c2825.
- [17] Patel MM, Patzi M, Pastor D, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013; **346**, f3726 DOI: 10.1136/bmj.f3726.
- [18] Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:396-401 DOI: 10.1097/INF.0b013e3182055cc2.
- [19] Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis* 2010;**201**:363-9 DOI: 10.1086/649843.
- [20] Wood D. WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccines Mexico City, Mexico, 8-9 February 2005. *Vaccine* 2005;**23**:5478-87 DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.07.035.
- [21] do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;**8**, e1001024 DOI:10.1371/journal.pmed.1001024.
- [22] Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**(1 Suppl):S6-S10 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181fefa05.
- [23] Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New Engl J Med* 2010;**362**:299-305 DOI: 10.1056/NEJMoa0905211.
- [24] Desai R, Oliveira LH, Parashar UD, Lopman B, Tate JE, Patel MM. Reduction in morbidity and mortality from childhood diarrhoeal disease after species A rotavirus vaccine introduction in Latin America - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;**106**:907-11
- [25] Leite JP, Alfieri AA, Woods PA, Glass RI, Gentsch JR. Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Arch Virol* 1996;**141**:2365-74.
- [26] Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:495-503.
- [27] Das BK, Gentsch JR, Cicirello HG, et al. Characterization of rotavirus strains from newborns in New Delhi, India. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1820-2.
- [28] Gentsch JR, Glass RI, Woods P, et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1365-73.
- [29] de Onis M. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development, 2006, World Health Organization; Geneva.
- [30] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974;**19** (6):716-23, DOI: 10.1109/TAC.1974.1100705.
- [31] Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2011 DOI: 10.1002/rmv.682.
- [32] Banyai K, Laszlo B, Duque J, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding

- the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine* 2012;**30** (Suppl 1):A122-30 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.111.
- [33] Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *The Cochrane database of systematic Rev* 2012;**2**, CD008521 DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub2.
- [34] Patel M, Pedreira C, de Oliveira LH, Umaha J, Tate J, Lopman B et al. Duration of protection of pentavalent rotavirus vaccination in Nicarágua. *Pediatrics* 2012;**130**, e365-72.
- [35] Lopman BA, Pitzer VE, Sarkar R, Gladstone B, Patel M, Glasser J et al. Understanding reduced rotavirus vaccine efficacy in low socio-economic settings. *PLoSOne* 2012;**7**, e41720.
- [36] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Demme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. Rotavirus efficacy and safety trial (REST) study team. *N Engl J Med*.2006;**354**:23-33.
- [37] Estes MK, Kapikian AZ. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE et al., (Eds.), *Field Virology*, 5<sup>th</sup> edition. 2007, Lippincot Williams & Wilkins; PA, USA, 1917-74.
- [38] Carvalho-Costa FA, Araújo IT, Santos de Assis RM, et al. Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2009;**15**:95-7 DOI: 10.3201/eid1501.071136.
- [39] Gomez MM, de Mendonça MC, Volotão E de M, et al. Rotavirus A genotype P[4]G2: genetic diversity and reassortment events among strains circulating in Brazil between 2005 and 2009. *J Med Virology* 2011;**83**:1093-106 DOI: 10.1002/jmv.22071.

## 5.2.8. Tabelas Suplementares

Tabela Suplementar 1(a) –Associação entre variáveis sócio-econômicas (materna e familiar) e morbidade anterior à internação atual e admissão hospitalar de crianças brasileiras por diarreia aguda causada por rotavírus

Variáveis	Caso (n=215)		Controles (n=1961)		p- valor <sup>a</sup>	
	n	%	n	%		
<b>Sócio-econômicas</b>						
<b>1) Família</b>						
Renda familiar	> 2 salários mínimos	31	14.4	427	21.8	0.044
	1 a 2 salários mínimos	115	53.5	893	45.5	
	<1 salário mínimo	58	27.0	558	28.5	
	Ignorado	11	5.1	83	4.2	
Total de bens	> 4 bens	111	51.6	1200	61.2	0.000
	≤ 4 bens	103	47.9	761	38.8	
	Ignorado	1	0.5	0	0.0	
Nº de cômodos no domicílio	≥4 cômodos	106	49.3	1040	53.0	0.162
	<3 cômodos	107	49.8	916	46.7	
	Ignorado	2	0.9	5	0.3	
Nº de pessoas vivendo no domicílio	≤4 pessoas	98	45.6	1075	54.8	0.033
	>4 pessoas	117	54.4	885	44.1	
	Ignorado	0	0.0	1	0.0	
Nº de crianças menores de 2 anos vivendo no domicílio	Uma	171	79.5	1699	86.6	0.004
	Uma ou mais	44	20.5	262	13.4	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0	
Tipo de habitação	>50% coberto	124	57.7	1322	67.4	0.017
	Material sem cobertura	78	36.3	565	28.8	
	Outras	13	6.0	69	3.5	
	Ignorado	0	0.0	5	0.3	
<b>2) Maternas</b>						
Idade	≥20 anos	177	82.3	1583	80.7	0.335
	<20 anos	38	17.7	359	18.3	
	Ignorado	0	0.0	19	1.0	
Escolaridade	11 anos ou mais	50	23.3	601	30.6	0.118
	8 a 10 anos	64	29.8	566	28.9	
	<8 anos/não lê ou escreve	101	47.0	792	40.4	
	Ignorado	0	0.0	2	0.1	
Cor auto-referida materna	Branca	38	17.7	353	18.0	0.000
	Parda/amarela	144	67.0	1060	54.1	
	Negra/indígena	33	15.3	534	27.2	
	Ignorado	0	0.0	14	0.7	
Estado civil	Com parceiro	163	75.8	1500	76.5	0.820
	Sem parceiro	52	24.2	458	23.4	
	Ignorado	0	0.0	3	0.1	
Emprego	Não trabalha/Trabalha em casa	148	68.8	1438	73.3	0.346
	Trabalha fora de casa	67	31.2	522	26.6	
	Ignorado	0	0.0	1	0.1	
Ausência da mãe do domicílio devido ao trabalho	Não trabalha	137	63.7	1335	68.1	0.155
	Trabalha fora por ≤ 3 dias	7	3.3	100	5.1	
	Trabalha fora por ≥ 4 dias	71	33.0	522	26.6	
	Ignorado	0	0.0	4	0.2	

**Morbidade anterior à  
internação atual**

Consultas em serviços de saúde devido à diarreia	Nenhuma	163	75.8	1752	89.3	0.000
	Uma ou mais	51	23.7	203	10.4	
	Ignorado	1	0.5	6	0.3	
Internações devido à diarreia	Nenhuma	160	74.4	1876	95.7	0.000
	Uma ou mais	55	25.6	74	3.8	
	Ignorado	0	0.0	11	0.6	

---

<sup>a</sup> *Teste  $\chi^2$*

<sup>b</sup> *Ajustada por sexo e idade (frequency matching)*

Tabela suplementar 1(b) – Associação entre variáveis de saneamento básico, contato, e reprodutivas maternas e admissão hospitalar por diarreia aguda causada por rotavirus em crianças brasileiras

Variáveis		Caso (n=215)		Controles (n=1961)		p- valor <sup>a</sup>
		n	%	n	%	
<b>Saneamento básico</b>						
Tipo de abastecimento de água	Público	163	75.8	1684	85.9	0.000
	Poço, fonte, cisterna	40	18.6	240	12.2	
	Outros	12	5.6	37	1.9	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0	
Regularidade no fornecimento de água	Regular	136	63.3	1352	68.9	0.025
	Frequente	38	17.7	211	10.8	
	Intermitente	39	18.1	372	19.0	
	Ignorado	2	0.9	26	1.3	
Tratamento da água de beber	Química/filtrada/fervida/mineral	124	57.7	1334	68.0	0.000
	Sem tratamento	86	40.0	621	31.7	
	Ignorado	5	2.3	6	0.3	
Destinos dos dejetos na habitação	Esgoto	64	29.8	945	48.2	0.000
	Drenagem/Tanque séptico	90	41.9	595	30.4	
	Others	56	26.0	398	20.3	
	Ignorado	5	2.3	23	1.1	
Características do banheiro	≥1 banheiro no domicílio	161	74.9	1653	84.3	0.000
	Outros	52	24.2	308	15.7	
	Ignorado	2	0.9	0	0.0	
Características do vaso sanitário	Vaso sanitário com descarga	156	72.6	1618	82.5	0.000
	Outros	57	26.5	342	17.4	
	Ignorado	2	0.9	1	0.1	
<b>Contato</b>						
Nº de pessoas no domicílio	≤ 2 pessoas/cômodo	174	80.9	1718	87.6	0.020
	≥ 3 pessoas/cômodo	41	19.1	242	12.3	
	Ignorado	0	0.0	1	0.1	
Nº de crianças <5 anos no domicílio	Uma	100	46.5	1166	59.5	0.000
	2 ou mais	115	53.5	795	40.5	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0	
<b>Reprodutiva materna</b>						
Fumo durante a gravidez	Não	174	80.9	1740	88.7	0.000
	Sim	41	19.1	206	10.5	
	Ignorado	0	0.0	15	0.8	
Consumo de álcool durante a gravidez	Não	172	80.0	1663	84.8	0.041
	Sim	43	20.0	202	14.4	
	Ignorado	0	0.0	16	0.8	
Início da consulta pré-natal	≤ 3 meses	148	68.8	1411	71.9	0.068
	>3-6 meses	45	20.9	355	18.1	
	>6 meses	18	8.4	107	5.5	
	Ignorado	4	1.9	88	4.5	
Nº de consultas pré-natal	≥6 consultas	142	66.1	1332	67.9	0.821
	<6 consultas	64	29.8	544	27.7	
	Ignorado	9	4.2	85	4.3	
Tipo de parto	Normal	140	65.1	1143	58.3	0.137
	Outros	75	34.9	815	41.6	
	Ignorado	0	0.0	3	0.1	

<sup>a</sup> Teste  $\chi^2$

<sup>b</sup> Ajustada por sexo e idade (frequency matching)

Tabela suplementar 1(c)– Associação entre variáveis antropométrica/nutricional e preventivas e admissão hospitalar por diarreia aguda causada por rotavírus em crianças brasileiras

Variáveis		Caso (n=215)		Controles (n=1961)		p-valor <sup>a</sup>
		n	%	n	%	
<b>Antropométrica/nutricional</b>						
Peso ao nascer	≥3000g	150	69.8	1257	64.1	0.309
	≥2500 g a 3000g	39	18.1	451	23.0	
	<2500 g	23	10.7	234	11.9	
	Ignorado	3	1.4	19	1.0	
Deficiência peso/idade	Normal	196	91.2	1782	90.9	0.661
	Deficiente	17	7.9	145	7.4	
	Ignorado	2	0.9	34	1.7	
<b>Preventiva</b>						
Amamentação exclusiva	Nenhuma	16	7.4	238	12.1	0.008
	<6 meses	170	79.1	1560	79.6	
	≥6 meses	29	13.5	163	8.3	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0	
Tempo de amamentação	Nenhum	8	3.7	116	5.9	0.340
	<4 meses	44	20.5	406	20.7	
	4 a 6 meses	37	17.2	269	13.7	
	>6 meses	126	58.6	1170	59.7	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0	

<sup>a</sup> Teste  $\chi^2$

<sup>b</sup> Ajustada por sexo e idade (frequency matching)

Tabela 2-Distribuição dos genótipos “G” do rotavírus no Brasil. Julho/2008 a Agosto/2011

Genótipo	n	%
G1	37	24.7
G1G2	3	2.0
G1G12	1	0.7
G2	96	64.0
G3	3	2.0
G9	6	4.0
G2G9	3	2.0
G12	1	0.7
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100.0</b>

### **5.3. ARTIGO 3:**

**EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA ROTAVIRUS NA PREVENÇÃO DE INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA CAUSADA POR ROTAVIRUS SEGUNDO AS REGIÕES BRASILEIRAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**



### 5.3.1. RESUMO

#### EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA ROTAVÍRUS NA PREVENÇÃO DE INTERNAÇÃO POR DIARRÉIA AGUDA CAUSADA POR ROTAVÍRUS SEGUNDO AS REGIÕES BRASILEIRAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

**Introdução:** A eficácia e efetividade da vacina contra rotavírus variam entre diferentes populações. Este estudo irá avaliar a efetividade da vacina contra rotavírus (monovalente, G1P[8]) na prevenção de internações por diarreias agudas causadas por rotavírus nas Regiões brasileiras.

**Método:** Estudo de caso-controle de base hospitalar, envolvendo 10 hospitais, localizados nas cinco Regiões brasileiras, pertencentes ao Sistema Nacional de Vigilância da Diarreia Aguda causada por rotavírus. Entre julho de 2008 a junho de 2012, foram selecionados 234 casos (entre 4 a 24 meses, admitidos com diarreia aguda e amostra positiva com confirmação para rotavírus) e 2.438 controles hospitalares admitidos sem diarreia e pareados pela distribuição da frequência de sexo e faixa etária dos casos (*frequency matching*). Destes, 130 casos e 945 controles pertenciam à Região Norte e 104 casos e 1.493 controles eram provenientes das demais Regiões. A EV foi estimada utilizando-se a análise multivariada de regressão logística não condicional com estimação robusta de Jackknife, onde os clusters foram os hospitais.

**Resultado:** A EV global (duas doses), ajustada por ano de nascimento, variáveis do frequency matching (sexo e faixa etária) e por confundidores foi 72% (IC 95%: 38-87); para a Região Norte foi 79% (IC 95%: 40-93) e para as demais Regiões foi 47% (IC 95%: -0.9-75). A EV (uma dose) global ajustada por ano de nascimento, variáveis do frequency matching e por confundidores foi 57% (IC 95%: 30-77); para a Região Norte foi 56% (IC 95%: 43-66) e 44% (IC 95%: -78-82) para as outras Regiões. Na Região Norte, 15 cepas de rotavírus foram encontradas: 40.2% eram G2[P4], 20.6% G1[P8] e 15.2% infecções mistas. Nas demais Regiões, 9 genótipos foram observados: 64.5% eram G2[P4], 8.9% G1[P8] e 2.5% infecções mistas.

**Conclusão:** A EV (duas doses) global e para a Região Norte foi elevada e semelhante a do estudo anterior. No entanto, a EV (duas doses) para as outras Regiões foi inconclusiva devido ao pequeno número de casos. Recomenda-se a continuidade da vacina rotavirus no PNI e o monitoramento da emergência de cepas incomuns e novas de rotavirus de modo que a efetividade da vacina possa ser constantemente verificada.

### 5.3.2. ABSTRACT

#### **EFFECTIVENESS OF ROTAVIRUS VACCINE AGAINST ROTAVIRUS ACUTE DIARRHEA HOSPITALIZATIONS ACCORDING BRAZILIAN REGIONS: A CASE-CONTROL STUDY**

**Introduction:** The efficacy and effectiveness of rotavirus vaccine vary between different populations. This study will evaluate the VE of rotavirus vaccine (monovalent; G1P[8]) in preventing hospitalizations for acute diarrhea caused by rotavirus in Brazilian Regions.

**Method:** Hospital based case-control study, involved 10 hospitals located in five Brazilian Regions, which belonged to the National Surveillance System of Acute Diarrhea caused by rotavirus. From July 2008 to June 2012, we recruited 234 cases (aged 4-24 months, admitted with acute diarrhea and samples positive and confirmed to rotavirus) and 2.438 hospital controls admitted without diarrhea and matched to the cases by variables of frequency matching method (sex and age group). Of these, 130 cases and 945 controls were from the North and 104 cases and 1.493 controls were from the other Regions. To estimate the effectiveness of the vaccine in each stratum (Northern and other Regions) we used the multivariable conditional logistic regression with robust variance estimation of Jackknife, where the clusters were the hospitals.

**Results:** EV (two doses) adjusted for year of birth and frequency matching variables and potential confounders for all Regions was 72% (95% CI: 38-97); for the North Region was 79% (95% CI: 40-93) and for the other Regions was 47% (95% CI: -0.9-75). EV (one dose) adjusted for year of birth, frequency matching variables and confounders was 56% (95% CI: 43-66) for the Northern Region and 44% (95% CI: -78-82) for the others Regions. In the Northern Region, 15 strains of rotavirus were found: 40.2% was G2[P4], 20.6% was G1[P8] and 15.2 % was mixed infections. In other Regions, 9 rotavirus strains were found: 64.5% was G2[P4], 8.9% G1[P8] and 2.5% mixed infections.

**Conclusion:** The VE (two doses) for all Regions and for the Northern Region were high and similar to previous study. The VE (two doses) for the others Regions was inconclusive due the small numbers of cases. We

recommend the continuity of rotavirus vaccine in the BNIP and the monitoring of unusual and novel rotavirus strains so that rotavirus VE can be verified.

**Keywords:** rotavirus diarrhea, vaccine effectiveness, acute diarrhea hospitalization, child diarrhea, vaccine, hospitalization

### 5.3.3. INTRODUÇÃO

A diarreia aguda (DA) persiste como um importante problema de saúde pública no mundo, sendo o rotavírus (RV-A) apontado como o principal agente viral dentre os patógenos associados com as diarreias agudas graves em crianças menores de cinco anos de idade [1,2].

Antes da introdução da vacina no Brasil, o RV-A era identificado entre 12 a 53% das diarreias agudas em crianças menores de cinco anos em diferentes regiões do país [3,4]. Se consideradas as médias dos índices de positividade por Região, ressalta-se o Norte com 36.5% [5,6], o Nordeste com 21% a 38.1% [4,7-9] o Centro-Oeste com 23% a 42% [4,10-12], o Sudeste com 32% a 53% [4,13-16] e 13% a 21% para o Sul [4,17]. Estudos realizados após a introdução da vacina, demonstraram uma positividade para RV-A entre 16.8%, 22.9% e 18.3% nos anos de 2007, 2008 e 2009 em amostras provenientes de crianças menores de 2 anos com diarreia aguda em 18 Estados brasileiros [18] e de 35% em amostras provenientes de 6 Estados da Região Norte [19].

O padrão de distribuição dos genótipos “G” e “P” de RV-A nas diversas Regiões do Brasil caracteriza-se pelo grande número de genótipos circulando ao mesmo tempo, a ocorrência incomum de genótipos G e/ou P, além da elevada frequência de genótipos mistos [4,20]. Antes da introdução da vacina, 51 combinações de genótipos podiam ser encontradas [21] e as mais comuns eram: G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G4P[8] com preponderância do G1P[8] [20,22,23].

Duas vacinas anti-RV-A, a Rotarix<sup>®</sup> (monovalente; G1P[8]) e a Rotateq<sup>®</sup> (pentavalente, G1-4, P[8]) estão licenciadas no mundo, incluindo o Brasil. Ambas mostraram conferir proteção adequada principalmente para os casos graves de diarreia por RV-A [24,25]. Em março de 2006, o Ministério da Saúde adotou a vacina Rotarix<sup>®</sup> (monovalente, G1P[8]) no calendário básico de imunizações.

A eficácia da vacina monovalente contra RV-A tem variado entre regiões e países: a EV foi mais elevada na Europa (96.4% contra DA grave por RV-A) [26] do que em um país de baixa renda (Malawi; 49.2% contra todas as diarreias e 57.5% contra internação por diarreia) [27] e em países com alta taxa de mortalidade infantil (63%) [28]. Nos países de renda média na América Latina [29], a eficácia foi de 84.8% contra a DA grave e na África do Sul foi de 72.2% contra todas as diarreias [27].

Estudo recente demonstrou que, no Brasil, a efetividade da vacina monovalente na prevenção da diarreia grave foi de 76% [30] semelhante ao relatado para El Salvador (73%) [31] e Bolívia (76%) [32] e também em outro pequeno estudo no Brasil (75.8% para internação por diarreia) [33]. Enquanto possam ser considerados altos, estes níveis de proteção são inferiores ao relatado na Bélgica (90%) [34].

A vacina contra RV-A mostrou conferir proteção cruzada contra as cepas mais comuns de RV-A nos ensaios clínicos [26,27,29,35]. No entanto, a influência da diversidade genética na efetividade da vacina ainda não está bem esclarecida, considerando a ocorrência de flutuações de genótipos no tempo e em localizações geográficas [20,36]. No Brasil, após a introdução da vacina, persiste uma grande diversidade genotípica, apesar do predomínio do G2P[4], com ocorrência de genótipos incomuns, de combinações mistas de G e P, de emergência de novas cepas advindas de combinações inter-espécies (homem e animal) [4,14,20] e, mais recentemente, evidências de rearranjos entre o genótipo G1P[8] vacinal e àqueles detectados entre vacinados e não vacinados [37], sendo plausível supor que possam existir variações na efetividade da VORH entre as diferentes populações (Regiões) e em diferentes períodos de tempo [4,18-20,23].

Este estudo tem como objetivo avaliar a efetividade da vacina monovalente contra o rotavírus humano na prevenção de internações por diarreias agudas causadas por esse agente segundo as Regiões brasileiras.

#### 5.3.4. MÉTODOS

Será descrito de forma sucinta, pois uma descrição detalhada foi publicada em artigo anterior [30].

##### a) Desenho do estudo

Estudo caso-controle de base hospitalar, envolvendo 10 hospitais, localizados nas 5 Regiões brasileiras (3 na Região Norte; 3 na Região Nordeste; 2 na Região Centro-Oeste; 1 na Região Sudeste e 1 na Região Sul), pertencentes ao Sistema Nacional de Vigilância da Diarréia Aguda (Anexo 4).

##### b) População do estudo

###### b.1) Crianças elegíveis

As crianças elegíveis para participar do estudo tinham 4 a 24 meses (e, portanto, com idade suficiente para ter recebido a segunda dose da vacina contra o rotavírus), foram internadas nos mesmos hospitais dos casos e não tiveram diarréia até três semanas antes da admissão ou durante a internação. Estas crianças foram cadastradas para que fosse possível selecionar àquelas que: a) apresentavam qualquer condição de saúde que pudesse reduzir a efetividade da vacina (imunodeficiência, doenças gastrointestinais (ex. diverticulite), malformações ou neoplasias) ou condições que poderiam estar relacionadas a efetividade da vacina, como sinais e sintomas gerais e doenças infecciosas e parasitárias); b) receberam a segunda dose da vacina com mais de 15 dias antes da internação; ou c) cuja vacinação estava de acordo com o cronograma do Programa Nacional de Imunização do Brasil (PNIB) (Figura 1).

As crianças elegíveis internadas por DA ou por outras doenças eram provenientes de uma mesma população susceptível, dado o sistema universal de saúde no Brasil (SUS).

###### b.2) Potenciais casos e controles

Os critérios de inclusão para os casos potenciais foram: admissão devido à DA (definida como três ou mais líquidos fezes em 24 horas,

até 14 dias antes da admissão), amostra de fezes coletadas até 48 horas após a admissão e positiva para RV-A e permanência no hospital por pelo menos 24 horas. As crianças foram incluídas no estudo apenas na primeira hospitalização e não poderia haver doença associada.

Os critérios de inclusão para controles potenciais foram: admissão nos mesmos hospitais dos casos devido às doenças do aparelho respiratório, geniturinário, músculo-esquelético, sistema nervoso, da pele e tecido subcutâneo, orelha e processo mastóide, doenças do olho e anexos e causas externas. Os controles foram excluídos se eles tivessem história prévia de diarreia por RV-A ou doença imunoprevenível (uma vez que crianças que não receberam uma vacina estariam mais propensas a não receberem outras vacinas).

Os controles potenciais que atendiam aos critérios referidos anteriormente, foram submetidos a uma seleção aleatória segundo a distribuição da frequência de sexo e faixa etária dos casos (método do frequency matching) [38].

Uma amostra de fezes foi coletada até 48 horas após a admissão, como parte do Sistema de Vigilância DA RV-A e procedimentos de armazenagem sob refrigeração e transporte obedeceu às diretrizes da Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública/Ministério da Saúde do Brasil (CGLAB/SVS/MS). A investigação do RV-A foi realizada por ensaio imunoenzimático (EIA), utilizando-se os produtos comerciais (Dako® ou Oxoide®) de acordo com a recomendação do fabricante. Os laboratórios de referência nacional e regionais do Ministério da Saúde confirmaram os resultados utilizando o EIA e a eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE), de acordo com Leite et al. [39]. As suspensões fecais e a extração de ácidos nucléicos foram efetuadas de acordo com Leite et al. [39] e Boom et al. [40], respectivamente. A genotipagem do RV-A foi realizada por meio de RT-PCR, como descrito por Das et al. (genótipo "G") [41] e Gentsch et al. (genótipo "P") [42].



### b.3) Casos e controles efetivos

Casos: foram incluídos todos os casos potenciais que preenchem os critérios acima e tinham fezes positivas para rotavírus confirmados pelo laboratório de referência.

Controles: foram incluídos todos os controles potenciais que preenchem os critérios acima e foram pareados aleatoriamente pelo método de pareamento por distribuição de frequência por sexo e faixa etária (frequency matching) [38].

### c) Amostra

O cálculo amostral foi o mesmo realizado no estudo anterior [30].

### d) Procedimentos de coleta de dados

No período de julho de 2008 a junho de 2012, entrevistadores visitaram os hospitais diariamente e coletaram dados de crianças de 4 a 24 meses internadas (Anexo 5 e 6). Os prontuários médicos foram revisados e os responsáveis pela criança responderam um questionário padrão sobre identificação, história clínica e evolução, condição sócio-econômica, saneamento, alimentação e estado nutricional da criança e aspectos reprodutivos maternos (Anexo 7).

### e) Análise dos dados

Para a estimativa da efetividade da vacina utilizou-se a análise multivariada de regressão logística não condicional. O odds ratio foi ajustado por sexo e idade (variáveis utilizadas no pareamento pelo método do frequency matching), ano de nascimento e variância robusta da estimativa pelo método de Jackknife, onde os clusters foram os hospitais. As variáveis potencialmente confundidoras foram incluídas no modelo logístico quando o  $p$ -valor foi  $<0.20$  na análise bivariada. No modelo final foram incluídos todas as variáveis potencialmente confundidoras (renda familiar, tipo de habitação, número de cômodos e número de crianças menores de dois anos residindo no domicílio, densidade de pessoas no domicílio, cor auto-referida pela mãe, uso de fumo e álcool durante a gestação, início do pré-natal, tipo e regularidade do

fornecimento da água, tratamento da água para beber, características do banheiro, destino dos dejetos da habitação, número de atendimentos em serviços de saúde e internações por diarreia anterior à admissão atual, déficit peso-idade e amamentação exclusiva) e àquelas que na modelagem apresentaram o melhor valor de ajuste de acordo com o critério de informação de Akaike (AIC) [43], utilizando-se o método backward. A modificação de efeito foi verificada para os dois estratos de Regiões (Norte e Outras Regiões). Em seguida estimou-se a EV estratificada para as Regiões Norte e outras Regiões (Nordeste, Sudeste, Centro-oeste e Sul) considerando-se o teste de Wald para avaliar a significância estatística.

A efetividade da vacina foi calculada pela seguinte fórmula:  $EV = (1-OR) \times 100$ . A análise estatística foi realizada com o Stata versão 12.1 (Copyright 1985-2011 StataCorp).

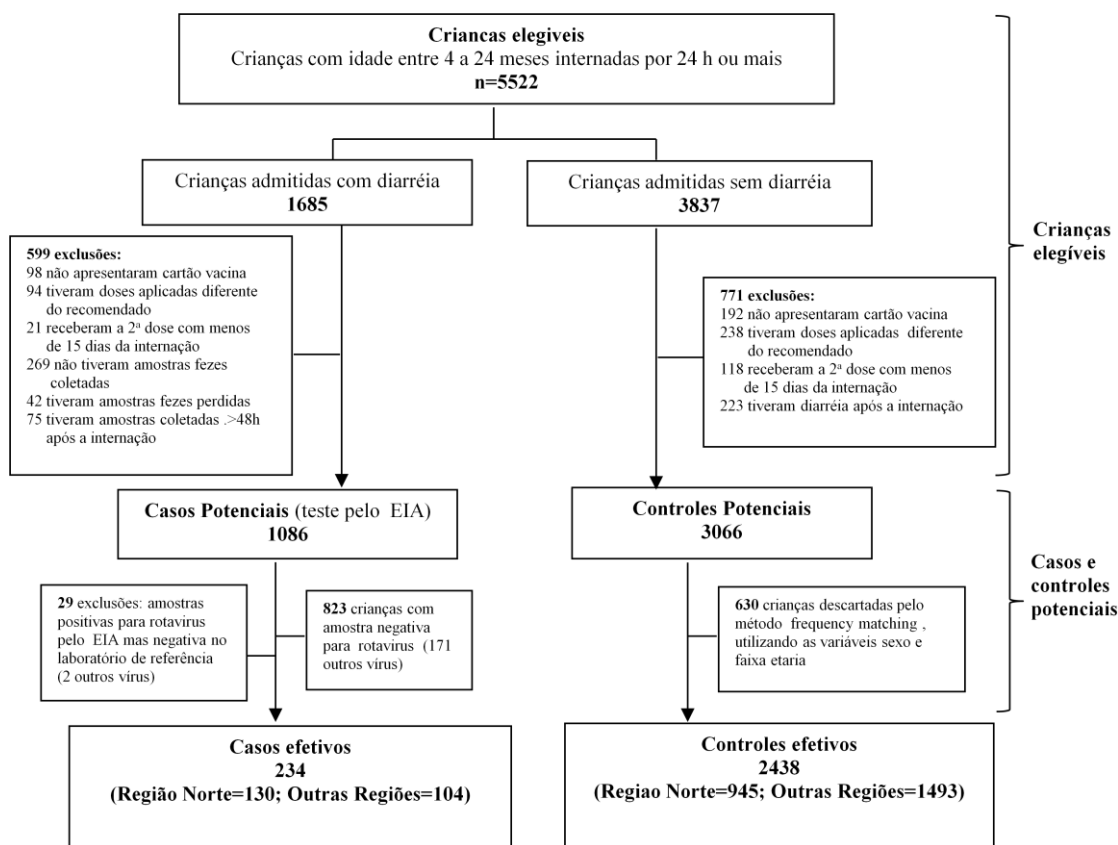
### **5.3.5. RESULTADOS**

#### a) População do estudo

A Figura 1 mostra a população elegível e as exclusões para casos e controles. No período de julho de 2008 a junho de 2012 foram cadastradas 5.522 crianças elegíveis para o estudo (1.687 potenciais casos e 3.837 potenciais controles) entre as idades de 4 e 24 meses. Destas, 761 crianças não foram incluídas devido à situação vacinal: 290 (98 casos e 152 controles) não tinham cartão de vacina; 332 (94 casos e 238 controles) receberam as duas doses da vacina de forma diferente da recomendação pelo PNIB, e 139 (21 casos e 118 controles) receberam a segunda dose com menos de 15 dias no momento da admissão hospitalar. Além disso, 298 crianças elegíveis com DA não atenderam aos critérios de inclusão relativos à coleta de amostras de fezes: em 269 a amostra de fezes não foi coletada, em 42 as amostras foram perdidas, e em 75 a amostra foi coletada com mais do que 48h após a admissão. Amostras de 1.086 casos potenciais foram testadas para RV-A, com os seguintes resultados: 823 foram negativas (dos quais 171 tiveram outro vírus identificado e 29 foram positivas no primeiro ensaio, mas negativa no

laboratório de referência) e 234 foram positivas para o RV-A e confirmadas por EIA e/ou PAGE e RT-PCR. Do total de crianças elegíveis para os controles, 223 desenvolveram diarreia durante a internação e 630 não foram necessários para o pareamento pela distribuição da frequência dos casos por sexo e faixa etária (frequency matching). A população do estudo foi constituída de 234 casos (faixa etária de 4 a 24 meses, admitidos com diarreia aguda e positividade confirmada para rotavírus) e 2.438 controles hospitalares (admitidos sem diarreia e pareados aos casos pela distribuição por frequência dos casos por sexo e faixa etária). Destes, 130 casos e 945 controles hospitalares pertenciam à Região Norte e 104 casos e 1.493 controles eram provenientes das outras Regiões.

**Figura 1. População do Estudo**



As características da população das Regiões Norte e das Outras Regiões encontram-se nas Tabelas suplementares 1a, 1b, 1c. Os casos apresentaram piores condições sócio-econômicas, embora mais evidentes

naqueles das outras Regiões (maior proporção de casos provenientes de renda familiar menor que dois salários mínimos, moravam em habitação com material sem revestimento, com maior número de pessoas e com mais de uma criança menor de dois anos no domicílio e mães com menor escolaridade e de cor auto-referida negra ou indígena). Os casos da Região Norte viviam em residências com menor número de cômodos, maior aglomeração de pessoas e com maior número de crianças menores de 5 anos. O saneamento básico foi desfavorável para os casos nos dois estratos, assim como houve maior ocorrência de uma ou mais consultas em serviços de saúde e internações por diarreia anterior a admissão hospitalar atual entre os casos, tanto na Região Norte como nas demais Regiões. No entanto, exceto o fumo na gravidez (associado aos casos nos dois estratos), as demais variáveis relativas às condições reprodutivas maternas, (consumo de álcool na gravidez, atraso no início do pré-natal e realização de menos de seis consultas pré-natal), mostraram-se associadas apenas aos casos da Região Norte. O déficit peso-idade e amamentação exclusiva por menos que 6 meses associaram-se positivamente à internação por diarreia entre os casos nos dois estratos.

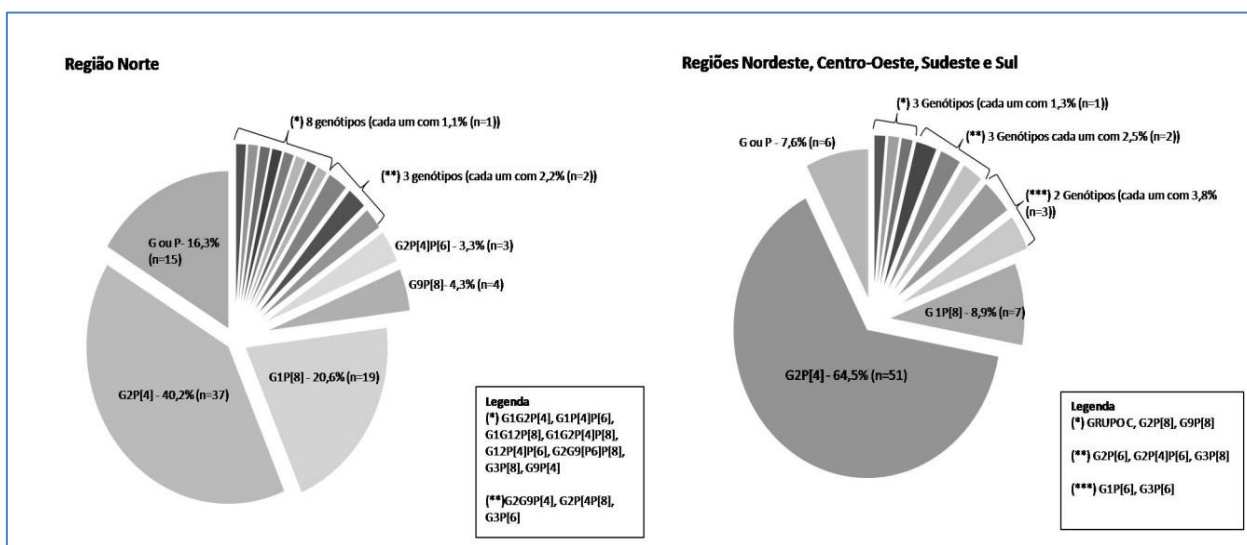
Com relação ao estado vacinal das crianças internadas, foi observado que na Região Norte, 15.6% da população não havia sido vacinada contra o rotavirus (37.7% eram casos e 12.6% eram controles) e 69.6% recebeu duas doses da vacina (45.4% eram casos e 72.9% eram controles); enquanto nas outras Regiões 9.9% não foram vacinadas (24% eram casos e 8.9% eram controles) e 76.5% receberam duas doses da vacina (60.6% eram casos e 77.6% eram controles).

Os genótipos foram identificados em 73% ( $n=171$ ) das amostras positivas para rotavirus ( $n=234$ ). Na Figura 2 encontram-se os 92 genótipos identificados (69%;  $n=134$ ) na Região Norte e os 79 genótipos (76%;  $n=104$ ) nas outras Regiões. Foram encontradas 15 combinações G-P do RV-A circulando na Região Norte e 9 nas outras Regiões, evidenciando maior diversidade genotípica na Região Norte. O genótipo G2P[4] foi predominante nos dois estratos Regionais, porém com maior proporção no segundo estrato (40.2% no Norte e 64.5% nas outras Regiões), seguido do G1P[8] em maior

proporção na Região Norte (20.6% no Norte e 8.9% nas outras Regiões). Combinações G-P mistas foram encontrados em 15.2% ( $n=14$ ) na Região Norte e em 2.5% ( $n=2$ ) nas demais Regiões. Além disso, genótipos incomuns foram identificados em maior proporção nas outras Regiões (11.4%: G2P[6]; G2P[8]; G3P[6]) do que na Região Norte (3.3%: G3P[6]; G9P[4]).

A distribuição dos genótipos “G” e “P” encontram-se nas Tabelas suplementares 2 e 3. Maior proporção do grupo G1 foi identificada na Região Norte (31%;  $n=27$ ) do que nas outras Regiões (14.1%;  $n=11$ ), enquanto que a proporção do grupo G2 foi mais elevada nas outras Regiões (76.9%;  $n=60$ ) do que na Região Norte (50.6%;  $n=44$ ). O grupo G9 teve maior frequência na Região Norte (5.7%;  $n=5$ ) e o grupo G3 nas outras Regiões (6.4%;  $n=5$ ). Com relação aos genótipos “P”, o grupo P[4] foi encontrado em 51.9% ( $n=42$ ) na Região Norte e em 71.2%; ( $n=52$ ) nas outras Regiões, seguido do grupo P[8], mais elevado na Região Norte (33.3%;  $n=27$ ) do que nas outras Regiões (15.1%;  $n=11$ ); e do P[6] em maior proporção nas outras Regiões (11%;  $n=8$ ). Combinações “P” mistas foram mais frequentes na Região Norte: 6.2% ( $n=5$ ) pertenciam ao grupo P[4]P[6], 4.9% ( $n=4$ ) ao grupo P[4]P[8] e 1.2% ( $n=1$ ) ao grupo P[6]P[8]. Nas outras Regiões apenas 2.7% ( $n=2$ ) pertenciam ao grupo P[4]P[6].

**Figura 2- Genótipos circulantes nas Regiões Norte e outras Regiões (Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) do Brasil, julho de 2008 a junho de 2012**



#### b) Efetividade da vacina

A Tabela 1 mostra a EV global para o país e a EV para a Região Norte e para as demais Regiões brasileiras ajustada por ano de nascimento, variáveis (sexo e faixa etária) usado no frequency matching e potencialmente confundidoras e estimativa da variância robusta de Jaccknife, no qual os clusters foram os hospitais. A EV global foi 72% (IC 95%: 38-87), a EV para a Região Norte foi 79% (IC 95%: 40-93) e a EV para as outras Regiões foi 47% (-0.9-75), embora, nesta última, tenha havido imprecisão na medida, possivelmente devido ao número reduzido de casos analisados.

Tabela 1-Efetividade da vacina VORH na prevenção de internações de crianças com diarreia aguda por rotavirus para todas as Regiões, Região Norte e outras Regiões do Brasil

Vacinação por n <sup>o</sup> de doses	Todas as Regiões				Região Norte				Demais Regiões (Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul)			
	Caso	Controle	ORadj <sup>a</sup>	EV	Caso	Controle	ORadj <sup>a</sup>	EV	Caso	Controle	ORadj <sup>a</sup>	EV
	<i>n</i>	<i>n</i>	(IC 95%)	(IC 95%)	<i>n</i>	<i>n</i>	(IC 95%)	(IC 95%)	<i>n</i>	<i>n</i>	(IC 95%)	(IC 95%)
Não vacinado	74	252	1	-	49	119	1	-	25	133	1	-
Completa (Duas doses)	122	1848	0.28 (0.13-0.62)	<b>72 (38-87)</b>	59	689	0.21 (0.07-0.60)	<b>79 (40-93)</b>	63	1159	0.53 (0.25-1.09)	<b>47 (-0.9-75)</b>
Incompleta (Uma dose)	38	338	0.43 (0.27-0.70)	57 (30-73)	22	137	0.44 (0.34-0.57)	56 (43-66)	16	201	0.56 (0.18-1.78)	44 (-78-82)
AIC <sup>d</sup>	1.296.113				633.9326				562.6049			

<sup>a</sup>Odds ratio ajustado por ano de nascimento e variáveis (sexo e faixa etária) usado no frequency matching e confundidores (renda familiar, tipo de habitação, número de cômodos e número de crianças menores de dois anos no domicílio, densidade de pessoas no domicílio, cor auto-referida pela mãe, uso de fumo e álcool durante a gestação, início do pré-natal, tipo e regularidade do fornecimento da água, tratamento da água para beber, características do banheiro, destino dos dejetos da habitação, número de atendimentos e internações por diarreia anteriores à admissão hospitalar atual, déficit peso-idade e amamentação exclusiva ) e estimativa da variância robusta de Jaccknife, no qual os clusters foram os hospitais. A efetividade da vacina (EV) foi calculada pela fórmula  $(1 - OR) \times 100\%$ .

### 5.3.6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a apresentar a EV (duas doses) da vacina oral monovalente contra o rotavirus humano (VORH) na prevenção de internações por diarreia aguda causada por esse agente para as Regiões brasileiras. Além disso, apresenta a distribuição de genótipos durante tempo suficiente para verificar se houve mudança no padrão genotípico que pudesse produzir variação da efetividade vacinal.

A EV (duas doses) para todas as Regiões (ajustada por ano de nascimento, sexo, faixa etária, variância robusta de Jackknife e variáveis confundidoras) foi 72% (IC 95%: 38-87). A EV para a Região Norte foi 79% (IC 95%: 40-93) e para as outras Regiões foi de apenas 47% (IC 95%: -0.9-75), embora inconclusiva neste último, devido ao pequeno número casos analisados.

Na Região Norte, 15 serotipos de rotavirus foram encontrados: 40.2% eram G2[P4], 20.6% G1[P8] e 15.2% infecções mistas. Nas demais Regiões, 9 genótipos foram identificados: 64.5% eram G2[P4], 8.9% G1[P8] e 2.5% infecções mistas. Na Região Norte, 50.6% eram G2; 31% eram G1, 5.7% eram G9 e 3.4% eram G3. Nas demais Regiões 76.9% eram G2, 14.1% G1, 6.4% G3 e 1.3% G9.

Em estudo anterior [30], houve uma proporção de casos e controles que não apresentaram cartão de vacina (5.7% e 5.3% respectivamente) semelhante ao do presente estudo (5.8% e 5.0% respectivamente). Assim, foram consideradas, neste estudo, as mesmas estimativas para EV global (duas doses) encontradas na análise de sensibilidade do estudo anterior: 66% (IC 95%: 42-80) se casos e controles fossem incluídos como vacinados e 74% (IC 95 %: 53-86) se eles fossem incluídos como não vacinados, assumindo-se um erro não diferencial na classificação do estado vacinal.



A eficácia e a efetividade da vacina RV-A têm variado em países de renda alta, média e baixa: na Europa, foi mais elevada (96.4% contra DA grave por RV-A) [26] do que nos países de renda média na América Latina [29], (84.8% contra o DA grave) e na África do Sul (72.2% contra todas as diarreias) [27] e do que em Malawi (49.2% contra todas as diarreias e 57.5% contra a internação por diarreia) [27].

A EV (duas doses) global e para a Região Norte (ajustada por ano de nascimento, sexo, faixa etária, variância robusta de Jackknife e variáveis confundidoras) foi similar a EV estimada em estudo publicado anteriormente [30] assim como em outro pequeno estudo realizado no Brasil [33] (75.8% contra a internação por diarreia), e àquela encontrada em países de renda média, como em El Salvador [31] e Bolívia [32] (73% e 76% para diarreia grave), porém, menor do que a EV (90%) verificada em um país de alta renda (Bélgica) [34].

A EV (uma dose) para a Região Norte mostrou proteção de 56% (IC 95%: 43-66) e foi maior do que em El Salvador (51%) [31], similar à Bolívia (56%) [32], porém mais baixa do que na Bélgica (91%) [34]. A EV (uma dose) para as outras Regiões foi menor (44%) do que a estimada para a Região Norte, bem como para os países de renda média (El Salvador e Bolívia) e alta (Bélgica) [34].

Este estudo demonstrou uma maior diversidade de genótipos na Região Norte (15 genótipos) em relação às demais Regiões (9 genótipos), a ocorrência de genótipos atípicos como o G12 (Região Norte;  $n=2$ ) e o Grupo C (Outras Regiões;  $n=1$ ), além de genótipos incomuns principalmente nas demais Regiões (G2P[6] ( $n=2$ ), G2P[8] ( $n=1$ ) e G9P[4] ( $n=1$ )). A elevada presença de genótipos mistos na Região Norte (15.2%) em comparação às demais Regiões (2.5%) foi maior do que a proporção encontrada anteriormente em amostras positivas de rotavirus no Brasil (8%) [23], porém similar a 15% de combinações G-P mistas identificados na América do Sul [20]. A alta proporção de genótipos mistos poderia estar favorecendo re-estruturações genotípicas e a emergência

de novos e incomuns genótipos nessa Região [4,20] como o G3P[6], conforme demonstrou Soares et al [19].

A diversidade na distribuição de genótipos é reportada em vários estudos no período anterior e posterior à introdução da vacina no Brasil [4,21,23,24], porém com uma mudança no padrão genotípico após a introdução da vacina, no qual o G2P[4] tornou-se mais freqüente do que o G1P[8] [4,23,24,44]. Neste estudo, houve predomínio do G2P[4] em ambos os estratos regionais (40.2% na Região Norte e 64.5% nas outras Regiões), seguido do G1P[8], em maior proporção na Região Norte (20.6%; $n=19$ ) do que nas demais Regiões (8.9%; $n=7$ ).

A EV para a Região Norte foi elevada e maior do que a EV global, mesmo em presença de diversos genótipos circulantes e da predominância do G2P[4]. Contudo, apesar do resultado inconclusivo devido ao pequeno número da amostra, a EV para as demais Regiões foi menor (49%), na presença de menor diversidade genotípica, maior frequência do G2P[4], porém com maior proporção de genótipos atípicos (11.4%: G1P[6]; G2P[6]; G2P[8]; G3P[6]). A influência da diversidade genética e a resposta imune da infecção por RV-A na variação da efetividade da vacina ainda não estão bem esclarecidas [23,36] e os resultados deste estudo podem contribuir para avançar nessa investigação. Deve ser ressaltado, contudo, que estudos realizados no Brasil, demonstraram alta efetividade da VORH contra o G2P[4] [33,45] e, mais recentemente, foi constatada uma proteção genótipo-específica similar entre G1P[8] e G2P[4] [30].

Este estudo buscou produzir uma estimativa precisa da efetividade da vacina, evitando a possibilidade de redução de seu efeito, ao confirmar o caso por diferentes métodos (EIA, PAGE e RT-PCR) com objetivo de aumentar a certeza de que os casos estudados eram verdadeiros casos de RV-A; e ao selecionar controles sem diarreia em alternativa aos controles com diarreia negativos para RV-A, evitando potenciais falsos negativos no grupo controle.

A coleta de dados individuais de casos e controles permitiu verificar possíveis fatores de confusão, que poderiam influenciar a efetividade da vacina. Na análise multivariada, após controle para 18 variáveis potenciais confundidoras, nenhum confundimento foi observado, porém a manutenção delas no modelo final favoreceu alcançar um melhor ajuste estatístico da estimativa.

A escolha do método de pareamento pelo frequency matching possibilitou a obtenção de maior número de controles pareados segundo a distribuição de sexo e faixa etária dos casos, aumentando o poder do estudo.

Os genótipos foram identificados em 73% das amostras positivas para rotavírus, não sendo possível conhecer todos os genótipos circulantes. Apesar disso, a EV regional foi estimada para uma distribuição genotípica durante período de tempo relativamente longo (quatro anos) e, dessa forma presume-se que, não existindo erro sistemático na identificação dos genótipos entre as Regiões, foi possível identificar os principais genótipos circulantes e alcançar uma medida mais ajustada da efetividade vacinal.

Além da Região Norte, não foi possível estimar a EV para as outras Regiões individualmente, devido ao pequeno número de casos identificados. É necessário ressaltar, que a amostra de casos do estrato das outras Regiões, foi em sua maioria (62%; $n=65$ ) proveniente da Região Nordeste, sendo necessária precaução na interpretação dos resultados para este estrato.

A EV global, EV estimada para a Região Norte e EV para as outras Regiões (aproximadamente de 50%, embora imprecisa) encontradas neste estudo, apóiam o uso continuado da vacina do rotavírus no Programa Nacional de Imunização do Brasil. No entanto, é essencial o monitoramento dos genótipos para detecção precoce do surgimento de genótipos de rotavírus novos, atípicos e incomuns. Novos estudos com amostra suficientes para estimar variações regionais e sub-regionais da efetividade vacinal precisam ser conduzidos para avançar na avaliação do efeito das mudanças genotípicas na

proteção da vacina. Recomenda-se a realização de estudos complementares de custo-efetividade para subsidiar a política nacional de imunização.

Uma vez que esta vacina (que requer apenas duas doses e é co-administrada com outras vacinas) fornece a proteção adequada, benefícios de uma mudança para uma vacina multivalente (necessidade de três doses) poderiam ser questionáveis, pois poderia não haver aumento da proteção e levar a um crescimento de esquemas de vacinação incompletos.

### 5.3.7. Referências

- [1] Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;**4**(4):561-70.
- [2] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**(2):304-6.
- [3] Linhares AC. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2000;**16**(3):629-46.
- [4] Munford V, Gilio AE, Souza EC, et al. Rotavirus gastroenteritis in children in 4 Regions in Brazil: A hospital-based surveillance study. *J Infect Dis* 2009;**200**(Suppl 1):S106-S113.
- [5] Linhares AC, Ferreira FS, Maués BC, Benchimol VER, Gabbay YB. Prevalência de anticorpos para rotavírus em crianças diarréicas de Belém, Brasil. *Revista da Fundação SESP* 1983;**28**:95-105.
- [6] Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JDP, et al. Estudo prospectivo das infecções por rotavírus em Belém, Pará, Brasil: Uma abordagem clínico-epidemiológica. *Jornal de Pediatria* 1994;**70**:220-5.
- [7] Stewien KE, Da Cunha LC, Alvim AC, et al. Rotavirus associated diarrhoea during infancy in the city of S.Luís(MA), Brazil: a two-year longitudinal study. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991;**33**(6):459-64.
- [8] Santos N, Volotão EM, Soares CC, Campos GS, Sardi SI, Hoshino Y. Predominance of rotaviruses genotype G9 during the 1999, 2000 and 2002 seasons among hospitalized children in the city of Salvador, Bahia, Brazil: implications for future vaccine strategies. *J Clin Microb* 2005;**43**(8):4064-69.
- [9] Montenegro FMU, Correia JB, Falbo AR et al. Anticipating rotavirus vaccines in Brazil: detection and molecular characterization of emerging rotavirus serotypes G8 and G9 among children with diarrhea in Recife, Brazil. *J Med Virol* 2007;**79**:335-40 DOI:10.1002/jmv.20803.
- [10] Andreasi MSA, Batista SMF, Tozetti IA et al. Rotavirus A em crianças de até 3 anos de idade, hospitalizadas com gastroenterite aguda em Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2007;**40**(4):411-4.
- [11] Cardoso DD, Soares CM, Dias e Souza MB et al. Epidemiological features of rotavirus infection in Goiania, Goiás, Brazil, from 1986 to 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;**98**(1):25-9.
- [12] Teixeira JM, De Figueiredo RB, Dos Santos HM, Ferreira MN, Camara GN. Aspectos epidemiológicos das infecções por rotavírus no Distrito Federal, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1991;**24**:223-30.
- [13] Rosa e Silva ML, Naveca FG, Carvalho IP. Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais, Brazil. *BJID* 2001;**59**(4):215-22.
- [14] Carmona RCC, Timenesky MCST, Silva FFS, Granato CFH. Characterization of rotavirus strains from hospitalized and outpatient children with acute diarrhea in São Paulo, Brazil. *J Med Virol* 2004;**74**:166-72.
- [15] Campos CO, Albuquerque MCM, Soares CC, Volotão EM, Santos N. Epidemiologia das gastroenterites associadas aos rotaviruses e adenovirus em humanos na cidade do Rio de Janeiro no período de 1998 a 2002. *R. Cl. méd. biol.* 2003;**2**(1):21-9.

- [16] Santos N, Soares CC, Volotão EM, Albuquerque MCM, Hoshino Y. Surveillance of rotavirus strains in Rio de Janeiro, Brazil, from 1997 to 1999. *J Clin Microb* 2003;**41**(7):3399-402, DOI: 10.1128/JCM.41.7.3399-3402.2003.
- [17] Bittencourt JA, Arbo E, Malysz AS, Oravec R, Dias C. Seasonal and age distribution of rotavirus infection in Porto Alegre-Brazil. *Braz J Infect Dis* 2000;**4**(6):279-83.
- [18] Carvalho-Costa FA, Volotão EM, Assis RM, et al. Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of vaccination program, Brazil, 2005-2009. *Pediatr Infect Dis* 2011;**30**(suppl 1):535-41 DOI: 10.1097/INF.0b013e3181fef5f.
- [19] Soares LS, Guerra SFS, Oliveira ASLm, et al. Diversity of rotavirus strains circulating in Northern Brazil after introduction of a rotavirus vaccine: high prevalence of G3P[6] genotype. *J Med Virol* 2013 DOI: 10.1002/jmv.
- [20] Santos N & Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;**15**:29-56 DOI: 10.1002/rmv.448.
- [21] Gurgel RQ, Cunliffe NA, Nakagomi O, Cuevas LE. Rotavirus genotypes circulating in Brazil before national rotavirus vaccination: a review. *J Clin Virol* 2008;**43**:1-8 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.04.010.
- [22] Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: Implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005;**192**:S146-S159.
- [23] Leite JPG, Carvalho-Costa, Linhares AC. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience- A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;**103**(8):745-53.
- [24] O’Ryan M, Lucero Y, Linhares AC. Rotarix: vaccine performance 6 years post licensure. *Expert Rev Vaccines* 2011;**10**(12):1645-59 DOI:10.1586/ERV.11.152.
- [25] Desai R, Oliveira LH, Parashar UD, Lopman B, Tate JE, Patel MM. Reduction in morbidity and mortality from childhood diarrhoeal disease after species A rotavirus vaccine introduction in Latin America- A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;**106**(8):907-11.
- [26] Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;**370**:1757-63 DOI:10.1016/s0140-6736(07)61744-9.
- [27] Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 2010;**362**:289-98 DOI:10.1056/NEJMoa0904797.
- [28] Soares-Weiser K, Macle hose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *The Cochrane Database of Systematic Rev* 2012;**2**, CD008521 DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub2.
- [29] Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;**371**:1181-9 DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60524-3.
- [30] Ichihara MYT, Rodrigues LC, Santos CAST, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine* 2014;Feb 4, DOI: 10.1016/j.vaccine.2014. 01.007 [Epub ahead of print].
- [31] de Palma O, Cruz L, Ramos H, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010;**340**,c2825 DOI: 10.1136/bmj.c2825.
- [32] Patel MM, Patzi M, Pastor D, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013;**346**, f3726 DOI: 10.1136/bmj.f3726.
- [33] Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:396-401 DOI:10.1097/INF.0b013e3182055cc2.
- [34] Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;**345**, e4752 DOI: 10.1136/bmj.e4752.
- [35] Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine* 2009;**27**:5936-41 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.098.
- [36] Cherian T, Wang S, Mantel C. Rotavirus vaccines in developing countries: The potential impact, implementation challenges, and remaining questions. *Vaccine* 2012;**30**S:A3-A6 DOI 10.1016/j.vaccine.2011.10.007.

- [37] Rose TL, Silva MFM, Gomez MMG, et al. Evidence of vaccine-related reassortment of rotavirus, Brazil, 2008-2010. *Emerg Inf Dis* 2013;**19**(11):1843-1846 DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1911.121407>.
- [38] Sturner T & Brenner H. Degree of matching and gain in power and efficacy in case-control studies. *Epidemiology* 2001;**12**(1):101-8.
- [39] Leite JPG, Alfieri AA, Woods PA, Glass RI & Gentsch JR.. Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Arch Virol* 1996;**141**:2365-2374.
- [40] Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol* 1990;**28**:495-503.
- [41] Das BK, Gentsch JR, Cicirello HG, et al. Characterization of rotavirus strains from newborns in New Delhi, India. *J Clin Microbiol* 1994;**32**:1820-2.
- [42] Gentsch JR, Glass RI, Woods P, et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;**30**:1365-73.
- [43] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; **19** (6):716-23, DOI: 10.1109/TAC.1974.1100705.
- [44] Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis, *Rev Med Virol* 2011, DOI: 10.1002/rmv.682.
- [45] Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis* 2010;**201**:363-9 DOI: 10.1086/649843.

### 5.3.8. Tabelas suplementares

Tabela suplementar 1(a) – Características das crianças internadas com diarreia aguda causada por rotavírus segundo as Regiões brasileiras

Variáveis	Região Norte				p valor (a)	Outras Regiões				p valor (a)	
	Caso (n=130)		Controle (n=945)			Caso (n=104)		Controle (n=1493)			
	n	%	n	%		n	%	n	%		
<b>Sócio-econômica</b>											
<b>1)Familiar</b>											
Renda familiar	> 2 salários mínimos	25	19.2	220	23.3	0.542	10	9.6	327	21.9	0.010
	1a2 salários mínimos	66	50.8	430	45.5		57	54.8	683	45.8	
	<1 salário mínimo	33	25.4	234	24.8		32	30.8	449	30.1	
	Ignorado	6	4.6	61	6.4		5	4.8	34	2.3	
Total de bens	> 4 bens	85	65.4	648	68.6	0.022	41	39.4	902	60.4	0.000
	≤ 4 bens	44	33.8	297	31.4		63	60.6	590	39.5	
	Ignorado	1	0.8	0	0.0		0	0.0	1	0.1	
Nº de cômodos no domicílio	≥4 quartos	43	33.1	384	40.6	0.072	72	69.2	917	61.4	0.116
	≤3 quartos	86	66.2	560	59.3		31	29.8	572	38.3	
	Ignorado	1	0.8	1	0.1		1	1.0	4	0.3	
Nº. de pessoas no domicílio	≤4 pessoas	57	43.8	449	47.5	0.432	47	45.2	842	56.4	0.026
	>4 pessoas	73	56.2	496	52.5		57	54.8	651	43.6	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0.0	0.0	
Nº de crianças <2 anos no domicílio	Uma	108	83.1	813	86.0	0.367	82	78.8	1340	89.8	0.001
	Duas ou mais	22	16.9	132	14.0		22	21.2	153	10.2	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0	0.0	
Tipo de habitação	>50% revestida	69	53.1	561	59.4	0.282	64	61.5	1109	74.3	0.014
	Material sem revestimento	55	42.3	357	37.8		32	30.8	328	22.0	
	Outros	6	4.6	27	2.9		8	7.7	51	3.4	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	5	0.3	
<b>2)Materna</b>											
Idade	≥20 anos	107	82.3	768	81.3	0.572	85	81.7	1193	79.9	0.518
	<20 anos	23	17.7	169	17.9		19	18.3	282	18.9	
	Ignorado	0	0.0	8	0.9		0	0.0	18	1.2	
Escolaridade	11 anos ou mais	38	29.2	396	41.9	0.029	16	15.4	369	24.7	0.122
	8 to 10 anos	35	26.9	236	25.0		32	30.8	466	31.2	
	<8 anos/não lê ou escreve	57	43.8	311	32.9		56	53.8	656	43.9	
	Ignorado	0	0.0	2	0.2		0	0.0	2	0.13	
Cor auto-referida da mãe	Branca	16	12.3	129	13.6	0.697	25	24.0	278	18.6	0.007
	Parda/amarela	99	76.1	688	72.8		59	56.7	681	45.6	
	Negra/indígena	15	11.5	121	12.8		20	19.2	520	34.8	
	Ignorado	0	0.0	7	0.7		0	0.0	14	0.9	
Estado civil	Com parceiro	103	79.2	723	76.5	0.490	74	71.2	1098	73.5	0.705
	Sem parceiro	27	20.8	222	23.5		30	28.8	390	26.1	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	5	0.3	
Trabalho	Não trabalha/trabalha em casa	91	70.0	705	74.6	0.262	68	65.4	1056	70.7	0.490
	Trabalha fora de casa	39	30.0	240	25.4		36	34.6	436	29.2	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	1	0.1	
Ausência do domicílio devido ao trabalho	Não trabalha	85	65.4	664	70.3	0.452	62	59.6	972	65.1	0.572
	Trabalha fora ≤ 3 d	4	3.1	39	4.1		6	5.8	81	5.4	
	Trabalha fora ≥ 4 d	41	31.5	240	25.4		36	34.6	433	29.0	
	Ignorado	0	0.0	2	0.2		0	0.0	7	0.5	

**Morbidade anterior à  
atual internação**

Consultas em serviço de saúde devido à diarreia	Nenhuma	95	73.1	837	88.6	0.000	81	77.9	1341	89.9	0.000
	Uma ou mais	34	26.2	103	10.9		23	22.1	148	9.9	
	Ignorado	1	0.8	5	0.5		0	0.0	4	0.3	
Internações devido à diarreia	Nenhuma	97	74.6	903	95.6	0.000	81	77.9	1432	95.9	0.000
	Uma ou mais	33	25.4	38	4.0		23	22.1	52	3.5	
	Ignorado	0	0.0	4	0.4		0	0.0	9	0.6	

<sup>a</sup> *Teste  $\chi^2$*

<sup>b</sup> *Ajustada por sexo e idade (frequency matching)*



Tabela suplementar 1(b) – Características das crianças internadas com diarreia aguda causada por rotavírus segundo as Regiões brasileiras

Variáveis	Região Norte				p valor (a)	Outras Regiões				p valor (a)	
	Caso (n=130)		Controle (n=945)			Caso (n=104)		Controle (n=1493)			
	n	%	n	%		n	%	n	%		
<b>Saneamento</b>											
Tipo de suprimento de água	Sistema público de água	84	64.6	683	72.3	0.000	89	85.6	1383	92.6	0.034
	Poço, fonte, cisterna	35	26.9	244	25.8		11	10.6	78	5.2	
	Outros	10	7.7	17	1.8		4	3.8	32	2.1	
	Ignorado	1	0.8	1	0.1		0	0.0	0	0.0	
Regularidade no fornecimento de água	Regular	94	72.3	715	75.7	0.060	56	53.8	968	64.8	0.022
	Frequente	18	13.8	95	10.0		21	20.2	178	11.9	
	Intermitente	16	12.3	133	14.1		27	26.0	323	21.6	
	Ignorado	2	1.5	2	0.2		0	0.0	24	1.6	
Tratamento da água de beber	Química/filtrada/fervida /mineral	68	52.3	708	60.2	0.148	68	65.4	1095	73.4	0.000
	Sem tratamento	61	46.9	465	39.5		32	30.8	394	26.4	
	Ignorado	1	0.8	3	0.3		4	3.8	4	0.3	
Destino dos dejetos na habitação	Esgoto	42	32.3	242	25.6	0.001	27	26.0	907	60.5	0.000
	Drenagem/tanque séptico	57	43.8	563	59.6		62	59.6	433	29.0	
	Outros	27	20.8	133	14.1		14	13.5	135	9.0	
	Ignorado	4	3.1	7	0.7		1	1.0	18	1.2	
Características do banheiro	≥1 sanitário na casa	89	68.5	733	77.6	0.024	82	78.8	1325	88.7	0.003
	Outros	40	30.8	211	22.3		21	20.2	166	11.1	
	Ignorado	1	0.8	1	0.1		1	1.0	2	0.1	
Características do vaso sanitário	Vaso com descarga	91	70.0	766	81.1	0.001	78	75.0	1255	84.1	0.004
	Outros	38	29.2	179	18.9		25	24.0	237	15.9	
	Ignorado	1	0.8	0	0.0		1	1.0	1	0.1	
<b>Contato</b>											
Aglomeración	≤ 2 pessoas/cômodo	96	73.8	751	79.5	0.141	93	89.4	1381	92.5	0.458
	≥ 3 pessoas/cômodo	34	26.2	194	20.5		11	10.6	110	7.4	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	2	0.1	
Nº. de crianças <5 anos domicílio	Uma	58	44.6	509	53.9	0.048	51	49.0	928	62.2	0.008
	2 ou mais	72	55.4	436	46.1		53	51.0	565	37.8	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0	0.0	
<b>Reprodutivas maternas</b>											
Fumo na gravidez	Não	108	83.1	869	92.0	0.001	82	78.8	1315	88.1	0.006
	Sim	22	16.9	69	7.3		22	21.2	166	11.1	
	Ignorado	0	0.0	7	0.7		0	0.0	12	0.8	
Consumo de álcool na gravidez	Não	106	81.5	860	91.0	0.001	83	79.8	1231	82.4	0.387
	Sim	24	18.5	78	8.3		21	20.2	247	16.5	
	Ignorado	0	0.0	9	0.7		0	0.0	15	1.0	
Início do pré-natal	≤ 3 meses	87	66.9	661	70.0	0.007	75	72.1	1056	70.7	0.349
	4-6 meses	26	20.0	211	22.3		24	23.1	290	19.4	
	>6 meses	16	12.3	48	5.1		2	1.9	64	4.3	
	Ignorado	1	0.8	25	2.6		3	2.9	83	5.6	
Nº de consultas pré-natal	≥6 consultas	80	61.5	664	70.3	0.127	72	69.2	977	65.4	0.732
	<6 consultas	46	35.4	256	27.1		27	25.9	433	29.0	
	Ignorado	4	3.1	25	2.6		5	4.8	83	5.6	
Tipo de parto	Normal	80	61.5	513	54.3	0.282	66	63.5	878	58.8	0.595
	Outros	50	38.5	431	45.6		38	36.5	612	41.0	
	Ignorado	0	0.0	1	0.1		0	0.0	3	0.2	

<sup>a</sup> Teste  $\chi^2$

<sup>b</sup> Ajustada por sexo e idade (frequency matching)

Tabela suplementar 1(c)– Características das crianças internadas com diarreia aguda causada por rotavírus segundo as Regiões brasileiras

Variáveis	Região Norte				p-valor <sup>(a)</sup>	Outras Regiões				p-valor <sup>(a)</sup>	
	Caso (n=130)		Controle (n=945)			Caso (n=104)		Controle (n=1493)			
	n	%	n	%		n	%	n	%		
<b>Antropométrica/nutricional</b>											
Peso ao nascer	≥3000g	85	65.4	652	69.0	0.858	72	69.2	911	61.2	0.323
	≥2500 g e <3000g	30	23.1	191	20.2		18	17.3	372	24.9	
	<2500 g	13	10.0	90	9.5		13	12.5	199	13.3	
	Ignorado	2	1.5	12	1.3		1	1.0	11	0.7	
Déficit peso/idade	Normal	111	85.4	714	75.6	0.027	86	82.7	1151	77.1	0.008
	Déficit	6	4.6	45	4.8		11	10.6	90	6.0	
	Ignorado	13	10.0	186	18.7		7	6.7	252	6.7	
<b>Preventiva</b>											
Amamentação exclusiva	Nenhuma	7	5.4	57	6.0	0.062	9	8.6	229	15.3	0.143
	<6 meses	101	77.7	793	83.9		86	82.7	1168	78.2	
	≥6 meses	22	16.9	95	10.1		9	8.6	96	6.4	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0	0.0	
Tempo de amamentação	Nenhum	2	1.5	28	3.0	0.236	6	5.8	113	7.6	0.803
	<4 meses	46	35.4	259	27.4		44	42.3	590	39.5	
	4 a 6 meses	38	29.3	290	30.7		28	26.9	376	25.2	
	>6 meses	44	33.8	368	38.9		26	25.0	414	27.7	
	Ignorado	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0	0.0	

<sup>a</sup> Teste  $\chi^2$

<sup>b</sup> Ajustada por sexo e idade (frequency matching)

Tabela suplementar 2-Distribuição dos genótipos “G” por Região brasileira

Genótipo	Região Norte		Região Nordeste/ Centro-Oeste/Sudeste/Sul	
	n	%	n	%
G1	27	31.0	11	14.1
G2	44	50.6	60	76.9
G3	3	3.4	5	6.4
G9	5	5.7	1	1.3
G12	1	1.1	-	-
G1G2	3	3.4	-	-
G1G12	1	1.1	-	-
G2G9	3	3.4	-	-
GRUPO C	-	-	1	1.3
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

Tabela suplementar 3-Distribuição dos genótipos “P” por Região brasileira

Genótipo P	Região Norte		Região Nordeste/ Centro-Oeste/Sudeste/Sul	
	n	%	n	%
P4	42	51.9	52	71.2
P4P6	5	6.2	2	2.7
P4P8	4	4.9	-	-
P6	2	2.5	8	11.0
P6P8	1	1.2	-	-
P8	27	33.3	11	15.1
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstraram a relevância das diarreias no contexto brasileiro e em crianças brasileiras menores de 2 anos e a necessidade de implementação de ações para redução da morbidade.

No primeiro estudo, ficou demonstrado que os principais fatores de risco associados à internação por diarreia foram a deficiência de esgotamento sanitário e falta de água de boa qualidade e ter uma ou mais internações prévias devido à diarreia. Ações voltadas para o domínio público (ambiente, saneamento, higiene na comunidade e acesso a serviços de saúde) precisam ser priorizadas pelos gestores públicos com objetivo de reduzir as doenças diarreicas e evitar que evoluam para formas graves e fatais.

No segundo estudo, foi possível verificar a consistente efetividade geral e genótipo-específica da vacina oral monovalente na prevenção de internações de crianças menores de dois anos, mesmo num contexto de grande diversidade genotípica e com predominância do G2P[4]. A duração da proteção da vacina permaneceu até dois anos e não houve diferença genótipo-específica.

No terceiro estudo, demonstrou-se que a estimativa da EV global foi similar à do estudo anterior. Na análise da EV estratificada por Regiões brasileiras, ficou evidenciado que a EV na Região Norte foi similar à EV global, porém a EV nas demais Regiões foi menor, embora nesta, o número de casos tenha sido pequeno e a estimativa tenha sido imprecisa.

O monitoramento contínuo dos genótipos de RV-A circulantes é de fundamental importância para a avaliação de mudanças no padrão genotípico e de emergência de cepas novas e incomuns que possam influenciar na efetividade vacinal.

Por outro lado, a realização de novos estudos para avaliação da efetividade da vacina na realidade brasileira deve ser apoiada para evidenciar

as variações da efetividade entre as Regiões, sub-Regiões e nas áreas mais vulneráveis, empreendendo análise de custo-efetividade para subsidiar o Programa Nacional de Imunização.

Recomenda-se a continuidade do uso da vacina oral monovalente no Programa Nacional de Imunização, embora seja importante avaliar o benefício que outras vacinas candidatas possam trazer para a redução da morbidade da diarreia causada por rotavírus.

## 7. Referências (Introdução)

- [1] UNICEF-United Nations International Children's Emergency Fund; WHO-World Health Organization. *Diarrhea: why children are still dying and what can be done*. UNICEF; WHO: Geneva; New York; 2009.
- [2] Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *J Infect Dis* 2005;**192**:S160-S170.
- [3] Ferrer SR, Strina A, Jesus SR, et al. A hierarchical model for studying risk factors for childhood diarrhea: a case-control study in a middle-income country. *Int J Epidemiol* 2008;**37**:805-15 DOI:10.1093/ije/dyn093.
- [4] Genser B, Strina A, Teles CA, Prado MS, Barreto ML. 2006. Risk Factors for Childhood Diarrhea Incidence. Dynamic Analysis of a longitudinal Study. *Epidemiology*, **17**(6):658-67
- [5] Eisenberg JNS, Trostle J, Sorensen RJD, Shields KF. Toward a Systems Approach to Enteric Pathogen Transmission: From Individual Independence to Community Interdependence. *Annu Rev Public Health* 2012;**33**:239–57. DOI:10.1146/annurev-publhealth-031811-124530.
- [6] Barreto ML, Milroy CA, Strina A, et al. Community-based monitoring of diarrhea in urban Brazilian children: incidence and associated pathogens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;**100**(3):234-42.
- [7] Glass RI, Bresee J, Jiang B, et al. Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Found Symp* 2001;**238**:5-19.
- [8] Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;**4**(4):561-70.
- [9] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**(2):304-6.
- [10] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**(5):565-72.
- [11] Linhares AC. Rotavirus infection in Brazil: Epidemiology, immunity, and potential vaccination. *Braz J Infect Dis* 1997;**1**:284-93.
- [12] Linhares AC. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2000;**16**(3):629-46.
- [13] Rosa e Silva MI, Naveca FG, Carvalho IP. Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais, Brazil. *BJID* 2001;**5**(4):215-22.
- [14] Campos CO, Albuquerque MCMd, Soares CC, Volotão EM, Santos N. Epidemiologia das gastroenterites associadas aos rotavírus e adenovírus em humanos na cidade do Rio de Janeiro no período de 1998 a 2002. *R.Ci.méd.biol Salvador* 2003;**2**(1):21-9.
- [15] Malek MA, Curns AT, Holman RC, et al. Diarrhea and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2006;**117**(6):1887-92.
- [16] Munford V, Souza EC, Caruzo TAR, Martinez MB, Rácz ML. Serological and molecular diversity of human rotavirus in São Paulo, Brazil. *Braz J Microbiol* 2007;**38**:459-66.

- [17] Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;**15**:29-56 DOI: 10.1002/rmv.448.
- [18] Carmona RCC, Timenesky MdoCST, Silva FFdaS & Granato CFH. Characterization of rotavirus strains from hospitalized and outpatient children with acute diarrhea in São Paulo, Brazil. *J Med Virol* 2004;**74**:166-72.
- [19] Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *The Cochrane database of systematic Rev* 2012;**2**, CD008521 DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub2.
- [20] Linhares AC & Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *Jornal de Pediatria* 2006;**82**(Suppl 3):S25-S34.
- [21] Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;**21**(1):198-208.
- [22] de Palma O, Cruz L, Ramos H, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010;**340**:c2825
- [23] Patel MM, Patzi M, Pastor D, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013; **346**, f3726 DOI: 10.1136/bmj.f3726.
- [24] Correia JB, Patel MM, Nagakomi O, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhoea caused by serotypically unrelated G2[P4] strains in Brazil. *J Infect Dis* 2010;**201**:363-69.
- [25] Justino MC, Linhares AC, Lanzieri TM, et al. Effectiveness of the monovalent G1[P8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2[P4] rotavirus gastroenteritis in Belém, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:396-401.
- [26] Ichihara MYT, Rodrigues LC, Santos CAST, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine* 2014;**Feb 4**, DOI: 10.1016/j.vaccine.2014. 01.007 [Epub ahead of print].
- [27] Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012; **345**, e4752 DOI: 10.1136/bmj.e4752.
- [28] Desai R, de Oliveira LH, Parashar U, Lopman B, Tate JE, Patel MM. Reduction morbidity and mortality from childhood diarrhoeal disease after species A rotavirus vaccine introduction in Latin America- A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;**106**(8):907-11.
- [29] Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintana-Solares M, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea hospitalization among children <5 years of age in Mexico. *N Engl J Med* 2011;**362**:299-305.
- [30] Lanzieri TM, Costa I, Sahfi FA, et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;**29**: 673-75.
- [31] Patel MM, Vesta Richardson López-Collada, Bulhões MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*, 2011;**364**:2283-92.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1



Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Saúde Coletiva  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**PARECER Nº 017-08 / CEP-ISC**

**Registro CEP:** 015-08/CEP-ISC

**Projeto de Pesquisa:** “Avaliação da efetividade da vacina oral contra rotavírus humano (VORH) na prevenção de diarreias agudas severas causadas por esse agente em crianças menores de 2 anos no Brasil.”

**Pesquisador Responsável:** **Maurício Lima Barreto**  
**Área Temática:** Grupo III

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 07 de julho de 2008, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

**Situação:** APROVADO

Salvador, 23 de julho de 2008.

*Leny Alves Bomfim Trad*  
p/ **Leny Alves Bomfim Trad**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Instituto de Saúde Coletiva  
Universidade Federal da Bahia



## ANEXO 2



Ministério da Saúde  
Fundação Nacional de Saúde  
Departamento de Saúde Indígena

### NOTA TÉCNICA Nº 68 /2008/COOPE/CGASI/DESAI

Assunto: Pesquisa "Avaliação da efetividade da vacina oral contra rotavírus humano",  
da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)/MS.

Referência: 25100.133.264/2008-35

#### A CGASI/Desai

1. Trata-se do Ofício nº95, de 12 de agosto de 2008, da Coordenadora Geral de Doenças Transmissíveis do DEVEP/SVS/MS, que solicita parecer sobre a possibilidade da participação de indígenas, que procurarem atendimento nas unidades hospitalares selecionadas, na pesquisa "Avaliação da efetividade da vacina oral contra rotavírus humano (VORH) na prevenção de diarreias agudas severas causadas por esse agente em crianças menores de 2 anos no Brasil".
2. A pesquisa tem como objetivos específicos identificar os sorotipos e genótipos de rotavírus circulantes no país após a introdução da vacina (VORH) e avaliar variações regionais da efetividade da vacina oral contra o rotavírus humano na prevenção de diarreias agudas graves causadas por este agente em crianças no Brasil. Esta pesquisa será financiada pelo Ministério da Saúde e realizada pelo Instituto de Saúde Coletiva, da Universidade Federal da Bahia - ISC/UFBA.
3. A metodologia prevê um estudo envolvendo as unidades de referência participantes do Sistema de Vigilância de diarreias agudas por rotavírus implantando pela SVS/MS nas cinco regiões do país, sendo selecionadas 17 unidades hospitalares, localizadas em 10 capitais (Boa Vista, Manaus, Aracaju, Natal, Maceió, Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre) uma no Distrito Federal e 6 em outros municípios (Marituba, Ceará-Mirim, Anápolis, Dourados, Cachoeira do Itapemirim e Paranaguá).
4. O desenho de estudo é de caso-controle, na proporção 1:1, cuja amostra de crianças internadas com diarreia aguda grave nas unidades hospitalares selecionadas, na faixa etária de 4 a 24 meses de idade é de 450 casos e 450 controles (90 para cada macro-região do país). Além dos controles hospitalares, que serão pareados com os casos, também serão selecionados controles comunitários (450 crianças) na vizinhança dos casos.

Wanderley Guenka  
Diretor do DEISA

5. Só participarão do estudo as crianças que tenham o consentimento do seu responsável, por meio de um termo de consentimento livre esclarecido. Será aplicado um questionário para levantamento das informações relevantes ao estudo para os casos e controles e serão coletadas fezes das crianças internadas com diarreia aguda grave.

6. O projeto já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – ISC/UFBA, em 23 de julho de 2008, terá duração de dois anos, começando em abril de 2008 e finalizando em maio de 2010, e está previsto um período de três a quatro meses para a coleta dos dados.

7. O pesquisador demonstra conhecimento do disposto nas Resoluções do CNS no. 196/1996 e 304/2000, referindo vários mecanismos de garantia de conduta ética e consulta, como os termos de consentimento livre e esclarecido em nível individual.

8. Fica evidente que não se trata de pesquisa em comunidades indígenas ou com foco em indivíduos indígenas, havendo preocupação por parte dos pesquisadores sobre as práticas aceitáveis no caso de algum dos pacientes encontrados no decorrer da pesquisa pertencer a povo indígena. Consideramos que por se tratar de pesquisa de natureza operacional, ou seja, do Ministério da Saúde e a respeito da efetividade de política em curso dentro das competências ministeriais, com foco nos pacientes atendidos nas unidades do SUS e realizada nessas unidades, não há necessidade de solicitação de autorização à FUNAI/MS.

9. Observamos que o responsável legal pela criança internada na unidade de saúde, se maior de idade, tem capacidade civil plena para autorizar a pesquisa, por meio do Consentimento Livre e Esclarecido. No entanto, os pesquisadores devem ter o cuidado de, ao observar que há limitação por parte dos responsáveis para entender os termos desse instrumento autorizativo, seja por não ter pleno conhecimento da língua portuguesa ou por ter dificuldades de compreender os fatos a eles relacionados, que seja solicitado o acompanhamento de um profissional de saúde do Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI), da FUNASA, para auxiliá-los quanto ao entendimento do termo de consentimento livre e esclarecido e na aplicação do questionário por parte do entrevistador. Caso persistam as dificuldades, situação em que não se poderia afirmar que houve a plena compreensão dos objetivos de estudo, recomendamos que o caso em questão seja descartado como amostra na pesquisa.

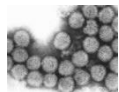
10. Caso haja a necessidade de levantamento da situação vacinal da criança indígena, recomendamos que seja solicitada à Funasa local uma cópia do cartão ou censo vacinal da referida criança.

11. Na hipótese da pesquisa resultar em acesso aos conhecimentos tradicionais indígenas associados ao patrimônio genético, dever-se-á observar o disposto na MP 2.186-16, de 23/8/2001, que regulamenta a Convenção sobre Diversidade Biológica e dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e o acesso à tecnologia e transferência de tecnologia para sua conservação e utilização, e dá outras providências.

Wanderley Guenka  
Secretário Executivo



### ANEXO 3



Ministério da Saúde  
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia  
**PROJETO DE AVALIAÇÃO ROTA-VAC**

[www.brown.edu](http://www.brown.edu)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Sr. (a),

Em março de 2006, o Ministério da Saúde implantou uma vacina contra o rotavírus, a qual é aplicada, em duas doses orais, em crianças na faixa etária de 2 a 4 meses, nas unidades de saúde do país. Essa vacina protege contra as diarreias agudas causadas por esse vírus que é transmitido por fezes contaminadas. Ele causa diarreia líquida, com 3 a 8 evacuações por até 14 dias, podendo ser acompanhada de vômito e febre. Para medir o grau de proteção das crianças brasileiras contra o rotavírus ao tomar essa vacina, está sendo desenvolvido um estudo envolvendo crianças com idade entre 4 a 24 meses que estejam internadas com diarreia aguda grave em hospitais de referência do Ministério da Saúde para a vigilância e controle desse vírus. Dessa maneira, solicitamos autorizar a coleta de informações sobre seu filho(a) ou sobre a criança pela qual é responsável, permitindo o acesso a prontuários médicos e resultados de exames, bem como respondendo a um questionário a ser aplicado por entrevistador treinado. Esclarecemos que os exames que serão realizados, inclusive o de fezes, são parte da rotina de diagnóstico da doença do seu filho(a) durante o internamento hospitalar, como também estão contidas no protocolo do Sistema de Vigilância para Controle do Rotavírus do Ministério da Saúde.

Os resultados do estudo trarão informações necessárias para que o Ministério da Saúde tome decisões sobre a adoção dessa vacina no país.

Esclarecemos que o Senhor (a) poderá recusar essa participação, sem nenhuma implicação à assistência a seu filho (a) ou à criança pela qual você é responsável, na unidade de saúde onde esta pesquisa está sendo realizada. Todas as informações obtidas serão confidenciais, utilizando-se todos os princípios que regem a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96 e seus resultados serão utilizados estritamente para os objetivos aqui definidos. Se você tiver alguma dúvida em qualquer momento desta pesquisa, deve contatar os pesquisadores Maria Yury Travassos Ichihara, Susan Martins Pereira e Maurício Lima Barreto nos telefones (71) 3263-7450/3283-7474/3283-7452

O Sr(a) concorda que \_\_\_\_\_ participe de  
forma voluntária da pesquisa ? ( ) Sim ( ) Não

Nome do Responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável  
\_\_\_\_\_

Testemunha  
\_\_\_\_\_

Maurício Lima Barreto  
Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_



Impressão Dactiloscópica

OBS: Este termo deverá ser assinado em 02 (duas vias), devendo uma via ser entregue ao paciente e a outra ficar anexada ao questionário da criança.

## **ANEXO 4**

Unidades de Referências para Vigilância Epidemiológica das Diarréias  
Agudas causadas por rotavírus selecionadas para o estudo

### **Região Norte**

Hospital da Criança Santo Antonio (Boa Vista)  
Pronto Socorro da Criança Zona-Sul (Manaus)  
Unidade de Urgência e Emergência Augusto Chaves Rodrigues (julho/08 a  
junho/09-Marituba) e Hospital Divina Providencia (maio/2010 a maio/2011)  
(Marituba)

### **Região Nordeste**

Clínica Infantil Dra. Dayse Lins Brêda (Maceió)  
Hospital Geral Governador João Alves Filho (Aracaju)  
Hospital Irmã Dulce (Salvador)

### **Região Centro-Oeste**

Hospital Municipal Jamel Cecílio (Anápolis)  
Hospital Universitário de Dourados (Dourados)

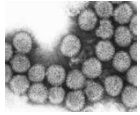
### **Região Sudeste**

Hospital Infantil Francisco de Assis (Cachoeira de Itapemirim)

### **Região Sul**

Hospital da Criança Conceição (Porto Alegre)

## ANEXO 5



Secretaria de Vigilância à Saúde/Ministério da Saúde  
 Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia  
 PROJETO AVALIAÇÃO ROTA-VAC

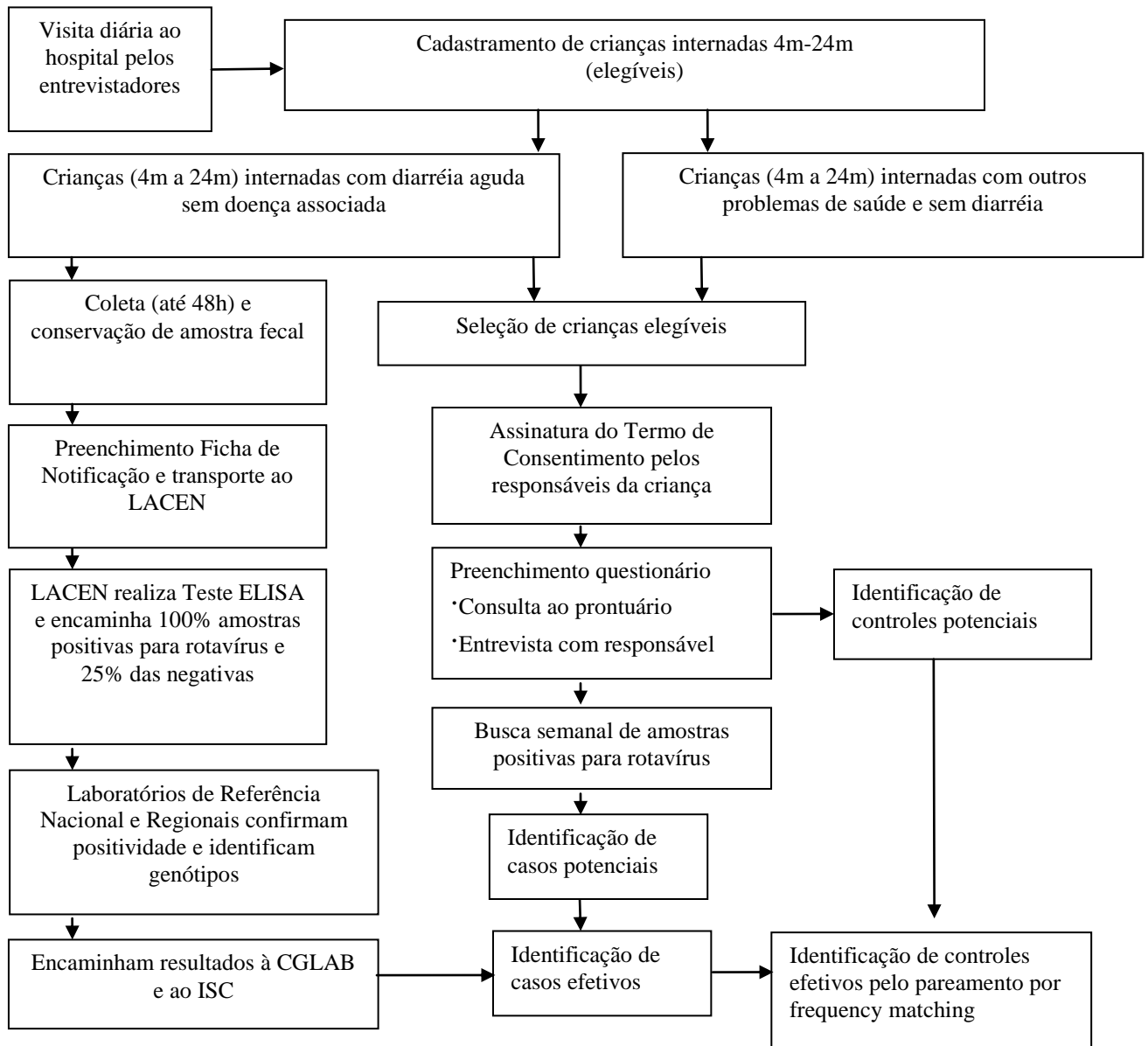
[www.brown.edu](http://www.brown.edu)

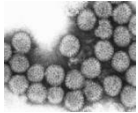
### Ficha de cadastro de crianças internadas entre 4 e 24 meses

Estado/Município:						Unidade Hospitalar:										
Nome de contato:						Endereço:										
Telefone:						Entrevistador:										
Data Visita (dd/mm)	No. Ordem	No. Prontuário	Nome da Criança	Sexo (F;M)	DN (dd/mm/aa)	Endereço (Rua,Av,Quadra,etc, Número,Casa,Apto;Bairro)	Data Internação (dd/mm)	Suspeita Diagnóstica	Setor Internação	Elegível (S=sim;N=não)	Amostra Clínica			Classificação Final		
											Fezes (S=sim;N=não)	Data Coleta (dd/mm)	Presença Rotavírus	Caso	Controle	Excluído

## ANEXO 6

### PROCEDIMENTO DE COLETA



**ANEXO 7**
[www.brown.edu](http://www.brown.edu)

Secretaria de Vigilância à Saúde/Ministério da Saúde  
Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia  
PROJETO AVALIAÇÃO ROTA-VAC

Nº cadastro:

Setor:

**QUESTIONÁRIO**

**CASO:** Criança entre 4 a 24 meses na data da internação hospitalar com diarreia aguda (3 episódios ou mais no período de 24 horas), não ultrapassando o período de 14 dias de doença, com coleta de amostra fecal até 48h após a admissão e apresente cartão de vacina

**CONTROLE HOSPITALAR:** Criança entre 4 a 24 meses na data da internação hospitalar, admitida por demais problemas de saúde e que não apresente diarreia aguda 3 semanas antes do internamento; história prévia de diarreia aguda por rotavírus; doenças imunopreveníveis; doença gastrointestinal com história clínica significativa; má formação gastrointestinal; imunodeficiência

**CONTROLE COMUNITÁRIO:** Criança entre 4 e 24 meses que more no mesmo município de localização do hospital de referência e na mesma área de residência do caso e que não apresente na data da entrevista: diarreia aguda até 3 semanas antes da entrevista; história prévia de diarreia aguda por rotavírus; doenças imunopreveníveis; doença gastrointestinal que apresente história clínica significativa; má formação do trato digestivo; imunodeficiência.

Informante: ( ) Mãe ( ) Pai ( ) Outro. Especificar: \_\_\_\_\_  
Responsável pela criança: ( ) Mãe ( ) Pai ( ) Outro. Especificar: \_\_\_\_\_  
Quem toma conta da criança? ( ) Mãe ( ) Pai ( ) Outro. Especificar: \_\_\_\_\_

**1. Identificação da criança**

1. Nome do hospital: \_\_\_\_\_ 2. Data da Internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Hora da Internação: \_\_\_\_\_  
Data da visita domiciliar: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
3. Nome da criança: \_\_\_\_\_  
4. Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 5. Idade no cadastramento: \_\_\_\_\_(dias)  
6. Sexo: ( ) 1. Masculino 2. Feminino  
7. Nome da Mãe: \_\_\_\_\_  
8. Endereço de residência: \_\_\_\_\_  
9. Cidade: \_\_\_\_\_ 10. Bairro: \_\_\_\_\_  
11. Telefone de contato: \_\_\_\_\_  
12. Ponto de referência: \_\_\_\_\_

**2. Sinais e sintomas na admissão hospitalar** (Verificar no prontuário. Se controle hospitalar preencher a partir do item 26)

13. Quando começaram os sintomas (diarreia, febre, vômito)? ( ) 9. NS/SR  
Diarreia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Manhã ( ) Tarde ( ) Noite  
Vômito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Manhã ( ) Tarde ( ) Noite  
Febre: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( ) Manhã ( ) Tarde ( ) Noite

14. Qual a ordem de aparecimento dos sintomas (1º, 2º, 3º)? ( ) Febre ( ) Diarreia ( ) Vômito  
( ) Outro: \_\_\_\_\_ ( ) 9. NS/SR

15. Qual a consistência das fezes? ( ) 1. Líquida 2. Pastosa 9. NS/SR

16. Qual a cor das fezes? \_\_\_\_\_ 9. NS/SR

17. Quantas evacuações a criança apresentou a cada 24 horas? ( ) 1. até 3/24h 2. 3 ou mais/24h 9. NS/SR

18. Observou presença nas fezes de: ( ) 1. sangue 2. muco 3. muco e sangue 8. NSA 9. NS/SR

19. Quantas vezes vomitou? ( ) 1. 1 episódio/24h 2. 2 ou 3 episódios/24h 3. 4 ou + episódios/24h  
8. NSA 9. NS/SR

20. Teve febre? ( ) 1. Sim 2. Não 9. NS/SR

21. Se a febre foi medida, qual a temperatura encontrada? ( ) 1. até 38°C 2. 38°C ou mais 8. NSA 9. NS/SR

22. Teve coriza/nariz escorrendo? ( ) 1. sim 2. não 9. NS/SR

23. Teve tosse? ( ) 1. sim 2. não 9. NS/SR

24. Qual o estado geral da criança ao ser admitida no hospital? ( )  
1. consciente e alerta 2. inquieta e irritada 3. inconsciente ou letárgico 9. NS/SR

25. Como estava a sede da criança ao ser admitida no hospital? ( )  
1. normal 2. sedento 3. bebia água com dificuldade ou não conseguia beber água 9. NS/SR

26.Outros sinais e Sintomas: _____ _____ _____
<b>3. Atendimento Hospitalar</b>
27.Fez uso de re-hidratação oral antes da atual internação: ( ) 1. sim 2. não 9.NS/SR
28.A criança está ou esteve em uso de hidratação endovenosa? ( ) 1. sim 2. não 9. NS/SR
29.Medicção utilizada no hospital: ( ) 9.SR _____ _____ _____
30.Quantas vezes a criança foi internada desde o seu nascimento até o momento (exceto a internação atual)? 1. nenhuma 2.1-2 vezes 3.3-5 vezes 4. 6-10 vezes 5. mais de 10 vezes 9. NS  Total ( ) Por diarreia ( ) Por problema respiratório ( ) Outros: _____ ( )
31.Quantas vezes a criança necessitou de atenção à saúde (emergência, unidade de saúde) para tratamento de doenças até o momento? 1. nenhuma 2. 1-2 vezes 3.3-5 vezes 4. 6-10 vezes 5. mais de 10 vezes 9. NS  Total ( ) Devido a diarreia ( ) Devido a problema respiratório ( ) Outros: _____ ( )
<b>4. Condições nutricionais da criança</b>
32.Peso ao nascer: _____ ( ) 9.NS/SR
33.Peso da criança na admissão: _____ ( ) 9.SR Índice Peso/Idade: _____
34.A criança nasceu prematura? ( ) 1. sim 2. não 9.NS/SR
35. Se sim, com quantas semanas/meses? _____ 8.NSA 9.NS/SR
36. Aleitamento materno: Exclusivo até _____ (meses,semanas,dias) Predominante de _____ até _____ ( ) Água ( ) Chá Complementado de _____ até _____ (meses,semanas,dias) ( ) papa de frutas ( ) papa de legumes Misto (leite materno e artificial) de _____ até _____ (meses,semanas,dias) Misto complementado de _____ até _____ (meses,semanas,dias) ( ) papa de frutas ( ) papa de legumes Artificial de _____ até _____ (meses,semanas,dias) Artificial complementado de _____ até _____ (meses,semanas,dias) ( ) papa de frutas ( ) papa de legumes
<b>5. Informações maternas</b>
37. Estado civil da mãe: ( ) 1.solteira 2. casada 3.união livre 4.separada/divorciada 5.viúva 6.outra
38. Data de nascimento (dd/mm/aa) (comprovar com documento) ___/___/___ Idade: _____
39. Qual a cor da pele da mãe da criança? ( ) 1. branca 2. negra 3. parda 4. amarela 5. indígena 9.NS (se o entrevistado for a própria mãe da criança, perguntar com qual cor ela se identifica –ler as opções)
40. A mãe fez pré-natal durante a gestação : ( ) 1.sim 2.não 9.NS (se o entrevistado for a própria mãe da criança, perguntar: <b>A Sra. fez pré-natal durante a gestação?</b> )
41. Em que mês da gestação fez o primeiro exame pré-natal? _____ 8. NSA 9.NS
42. Quantas consultas foram feitas durante a gestação? _____ 8.NSA 9.NS
43. A mãe fumou durante a gestação? ( ) 1.sim 2.não 9.NS



<i>(se o entrevistado for a própria mãe da criança, perguntar: A Sra. fuma? Fumou durante a gestação?)</i>	
44. A mãe fez uso de bebida alcoólica durante a gestação? ( ) 1.sim 2.não 9.NS <i>(se o entrevistado for a própria mãe da criança, perguntar: A Sra bebe? Fez uso de bebida alcoólica durante a gestação?)</i>	
45. Tipo de nascimento da criança: ( ) 1.parto natural 2.parto cesáreo 3. fórceps 9. NS	
<b>6. Informações sócio-econômicas (maternas ou do responsável pela criança)</b>	
46. Até que série o(a) Sr(a) estudou? ( ) 0.analfabeta funcional 1. não sabe ler nem escrever 2. fundamental incompleto 3. fundamental completo 4. médio incompleto 5. médio completo 6. superior incompleto 7. superior completo 8. sabe ler/escrever sem curso formal	
47. Neste momento, o(a) Sr(a) tem algum tipo de renda? ( ) 1.sim (trabalho) 2.sim (aposentadoria, pensão, pensão alimentícia, aluguel) 3.sim (seguro de desemprego) 4.sim (doação) 5.não	
48. Onde o(a) Sr(a) trabalha? ( ) 1.trabalha fora de casa 2.trabalha em casa 3.não trabalha 9.NS	
49. Quantos dias o(a) Sr(a) trabalha por semana? ( ) 1. trabalha 3 dias ou menos por semana, uma parte do dia 2. trabalha 3 dias ou menos por semana, o dia todo 3. trabalha 4 dias ou mais por semana, uma parte do dia 4. trabalha 4 dias ou mais por semana, o dia todo 8. NSA 9. NS	
50. Qual a renda do chefe da família ou total da renda familiar? _____ (especificar de quem é a renda ou doação, o valor e o tipo de renda/doação)	
<b>7. Informações sobre Moradia e Ambiente</b>	
51. Qual o tipo de material e acabamento predominante (+ 50%) das paredes externas da habitação: ( ) 0.50% madeira e 50% alvenaria 1.blocos com revestimento 2.blocos sem revestimento 3.pré-moldada em concreto 4.madeira 5.reaproveitamento de madeira, lata, lona ou papelão 6. taipa (pau-a-pique, barro) 7. palafita 8. capim ou palha 9.NS	
52. Quantos cômodos têm a habitação? (excluir sanitário e varanda) _____ 99.NS	
53. Número de pessoas que moram no domicílio (inclusive a criança internada): _____ 99.NS 0-1 ano _____ 1-2 anos _____ 3-5 anos _____ 6-15 anos _____ mais de 15 anos _____	
54. De onde vem a água usada na habitação? ( ) 1.da rede pública com canalização interna 2. da rede pública com ponto de água externo 3.de chafariz 4.outro (especificar) _____ 9.NS	
55. Quantas vezes faltou água nos últimos 15 dias? ( ) 1.nunca faltou 2.chega 1 vez no dia e depois vai embora 3.menos de 8 dias 4.mais de 8 dias 9.NS	
56. Como reserva a água de beber? ( ) 1.em recipiente com tampa 2.em recipiente sem tampa 3.não guarda 4.água mineral 9.NS	
57. O(a) Sr(a) trata a água de beber? ( ) 1.sim 2. não 8.NSA 9.NS	
58. Como o(a) Sr(a) trata a água de beber? ( ) 1. produto químico 2.ferve 3.filtra 4.coa 5.filtra e ferve 6.produto químico e ferve 7.produto químico e filtra 8.NSA 9.NS	
59. Usa algum utensílio (copo, concha etc) para retirar a água que reserva? ( ) 1.sim 2.não 8.NSA 9.NS	
<b><i>Os itens das questões 60 a 62 deverão ser lidos e explicados para que o entrevistado(a) escolha a opção</i></b>	

<p>60. As pessoas da família, para fazerem suas necessidades, usam: (<i>ler as opções</i>): ( )</p> <p>1.um sanitário, dentro da casa    2.mais de um sanitário, dentro da casa    3.sanitário fora de casa</p> <p>4. sanitário de parentes ou vizinhos    5. sanitário coletivo</p> <p>6.outro (<i>especificar</i>)_____ 9.NS</p>					
<p>61. Características do vaso sanitário que sua família usa (<i>ler as opções</i>): ( )</p> <p>1.vaso sanitário com a descarga de água    2.vaso sanitário sem a descarga de água</p> <p>3.casinha com buraco ou vaso sanitário sem uso de água    8.NSA    9.NS</p>					
<p>62. Para onde vão os dejetos sanitários (fezes e urina) da habitação? ( )</p> <p>1.rede de esgoto    2.rede de drenagem    3.escadaria drenante</p> <p>4.fossa séptica fechada ou seguida de sumidouro</p> <p>5.fossa séptica rudimentar (esvaziada periodicamente), com lançamento na rua ou na rede de drenagem</p> <p>6.buraco escavado    7.canal ou vala a céu aberto na rua, riacho ou mar    9.NS</p>					
<p>63. Presença na habitação dos seguintes itens (<i>ler cada item e anotar o número de peças para cada um, 0 se nenhuma</i>):</p> <p>geladeira (sem freezer): _____ geladeira (com freezer, integrado ou separado): _____</p> <p>máquina de lavar roupa: _____ máquina de lavar louça: _____</p> <p>forno microondas: _____ videocassete/DVD: _____</p> <p>computador: _____ televisão: _____</p> <p>telefone fixo: _____ telefone celular: _____</p> <p>carro: _____</p>					
<p><b>8. Informar sobre as pessoas que moravam no domicílio ou apenas pernoveram até 10 dias antes do início da diarreia da criança internada</b></p>					
Nome	Parentesco	Sexo	Idade	Condição 1.morador 2.visitante	Diarreia: 1.Não apresentou 2.Apresentou 3.Estava no momento 9.NS
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
<p><b>9. História de Contato (<i>preencher somente para crianças elegíveis para Caso</i>)</b></p>					
<p>64. A criança que está internada foi a primeira pessoa, neste período, que ficou com diarreia em casa? ( )</p> <p>1. sim    2.não    99. NS</p>					
<p>65. Se não, indicar o número de ordem, na tabela anterior, da primeira pessoa que ficou com diarreia em casa:</p> <p>_____ 99.NS</p>					
<p>66. Quantos dias antes da criança que está internada ter diarreia essa pessoa adoeceu? _____ 99.NS</p>					
<p>67. A criança que está internada passou 24 horas ou mais fora de casa? ( ) 1. sim    2. não    99.NS</p>					

68. Se SIM, quando? _____ (dd/mm/aa)	99.NS
69. Se SIM, quantos dias? _____	99.NS
70. Se SIM, onde? _____	99.NS
71. A criança que está internada teve contato com alguém fora de casa com diarreia? ( ) 1. sim 2. não 99. NS	
72. Onde? ( ) 1. creche 2.casa de parentes 3. outro: _____	99.NS

**10. Cartão de Vacinação** (*solicitar cartão de vacina e copiar as informações*)

Doses/vacinas	BCG	Hepatite B	Anti-Polio	Tetraivalente DTP+Hib	Rotavírus	Tríplice Viral
1ª. Dose						
2ª. Dose						
3ª. Dose						
		<b>Febre Amarela</b>		<b>DTP</b>	<b>Outra</b>	<b>Outra</b>
1ª Dose ou Reforço						
2ª.Dose ou Reforço						
<b>Campanha</b>						
Data						
Dose						

**11. Exame Laboratorial** (*preencher somente para casos*)

73. Foi coletada amostra fecal? ( ) 1. sim 2.não 9.SR
74. Data da coleta: ___/___/___ Quanto tempo após a internação (horas ou dias)? _____ 9.SR
75. Rotavírus positivo na amostra fecal? ( ) 1.sim 2. não
76. Data de envio da amostra do LACEN ao Laboratório Referência: ___/___/___
77. Resultado LR: Sequenciamento: _____ Genotipagem: _____ Confirmação resultado do LACEN: _____

**12. Diagnóstico e evolução do paciente**

78. Suspeita diagnóstica na admissão: _____
79. Confirmação diagnóstica: _____
80. Conclusão da Vigilância Epidemiológica para rotavírus: ( ) 1. caso concluído 2. caso descartado 3. caso isolado 4. surto
81. Ocorrências: ( ) 1. transferido para outro hospital 2. transferido para UTI 3. alta 4. óbito

82. Data da Ocorrência: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hora da Ocorrência: \_\_\_\_\_

**Assinatura do entrevistador e data da entrevista**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_