

Artigo original

Análise das reações adversas da vacina oral do rotavírus humano na cidade de Franca – SP

Analysis of the adverse reactions of the human rotavirus oral vaccine in the city of Franca – SP

Maysa Rocha Lascala¹, Lidiane Guiraldello¹, Nathalia Nunes Pereira¹, Thaís Martins Oliveira², Ana Luíza Elias de Castro³, Homero Antônio Rosa Júnior⁴

RESUMO

Estudo de coorte, retrospectivo, que utilizou dados obtidos na Vigilância Epidemiológica da cidade de Franca, no interior do Estado de São Paulo, com o objetivo de analisar o tipo de reação e a cobertura da Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH). Este estudo foi realizado por discentes do curso de Medicina da Universidade de Franca, e analisado estatisticamente com teste de normalidade de D'Agostino e Pearson. As informações foram obtidas no SIPNI Web (Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização), e são referentes aos períodos de Janeiro/2007 a Novembro/2017. Notou-se uma baixa incidência de reações a VORH no período analisado equivalente a 0,077%, e quando presentes são de baixa morbidade, raramente cursando com complicações. A maioria dos casos ocorreu no sexo masculino e na primeira dose da vacina. No entanto, há ainda muito receio acerca da mesma, sendo, por essa razão, motivo de recusa da imunização por uma parte da população.

Palavras-chave: Pediatria. Vacinas contra Rotavírus. Promoção da Saúde. Saúde Pública.

ABSTRACT

A retrospective cohort study, which used data obtained from the Epidemiological Surveillance in the city of Franca, in the interior of the State of São Paulo, aiming at analyzing the type of reaction and the coverage of the Human Rotavirus Oral Vaccine (HROV). This study was performed by students of the Medicine course of the University of Franca and analyzed statistically with the normality test of D'Agostino and Pearson. The information was obtained from the SIPNI Web (Information System of the National Immunization Program), and refer to the period from January 2007 to November 2017. There was a low incidence of HROV reactions in the period analyzed, equivalent to 0.077%, and when present, they are of low morbidity, rarely presenting complications. The majority of cases occurred in males and the first dose of the vaccine. However, there is still a lot of fear about it, and for this, it is a reason to refuse immunization by part of the population.

Keywords: Pediatrics. Rotavirus Vaccines. Health Promotion. Public Health.

1. Discentes do curso de Medicina da Universidade de Franca.
2. Médica Pediatra, docente do curso de Medicina da Universidade de Franca.
3. Enfermeira, funcionária da Vigilância Epidemiológica de Franca.
4. Médico, funcionário da Vigilância Epidemiológica de Franca.

CORRESPONDÊNCIA:
Thaís Martins Oliveira
Universidade de Franca
Rua amando Salles Oliveira, 201, Pq Universitário
14404-600 – Franca/SP – Brasil
thatamed@hotmail.com

Recebido em: 11/07/2018
Aprovado em: 24/04/2019

INTRODUÇÃO

As gastroenterites agudas infantis caracterizam uma importante causa de morbimortalidade em escala global, especialmente em países com baixo nível socioeconômico. No que diz respeito ao amplo espectro de patógenos causadores de diarreia infantil, o vírus rotavírus é o mais comum. Estima-se que a cada ano ocorram mais de 100 milhões de episódios diarreicos ligados a esse vírus em crianças com até cinco anos de vida, sendo a causa de morte de mais de um milhão dessas crianças.¹

O vírus, identificado em 1973, faz parte da família Reoviridae, tem um diâmetro aproximado de 70 nm, e consiste em RNA de duas cadeias envolto por três camadas proteicas, que sintetizam proteínas não estruturais e as proteínas estruturais: VP1, VP2 e VP3, integrantes do core viral e VP7 (glicoproteína G) eVP4 (proteína P, sensível à protease) na camada externa.^{1,2,3} Os subtipos/sorotipos mais prevalente em vários países, incluindo no Brasil, são P1A, G1; P1B, G2; P1A, G3; P1A, G4; e P1B, G2.^{1,2,3,4}

O vírus atinge seres humanos e outras espécies de mamíferos, causando uma infecção aguda que pode variar de quadros leves a graves de diarreia. Trata-se de uma doença de transmissão fecal-oral por alimentos contaminados, contato pessoa-a-pessoa ou objetos contaminados. A doença apresenta curto período de incubação, e em aproximadamente 50% dos casos apresenta início abrupto de febre alta, diarreia profusa e vômitos, quadro que pode levar a desidratação.³

Na tentativa de diminuir o número de casos e suas complicações, em 2006, a Vacina Oral de Rotavírus Humano foi implementada no "Calendário básico de vacinação da criança". A vacina é composta por vírus isolados de humanos e atenuada, sendo mantida sua capacidade imunogênica, mas não a patogênica.^{4,5}

Essa vacina passou por várias alterações até ser considerada eficaz e segura para ser administrada na população determinada. As vacinas de primeira geração contra rotavírus, originadas na década 1980 não ofereciam proteção contra os sorotipos epidemiologicamente mais prevalentes. Já as vacinas de segunda geração, foram desenvolvidas com natureza antigênica polivalente e com rearranjo genético para estabelecer proteção contra

os sorotipos G1 a G4, contudo, essa foi suspensa em virtude do aumento de casos de invaginação intestinal. Outras formas de vacinas foram estudadas em diversas partes do mundo, contudo, no Brasil foi implantada a forma oral, atenuada, monovalente [G1P1A(8)], cepa RIX4414.³

É recomendada a administração de duas doses da vacina contra o rotavírus, sendo a primeira aos dois meses de idade e a segunda aos quatro meses de vida. Essas doses são aplicadas simultaneamente com as vacinas pentavalente, poliomielite (VIP) e pneumocócica, sendo importante obedecer algumas atribuições para a aplicação da vacina contra o rotavírus, dentre elas, deve-se respeitar a idade máxima de 3 meses e 15 dias na primeira dose e 5 meses e 15 dias na segunda. Quando ultrapassados esses períodos, a vacina não deve ser realizada.^{3,5,6,7}

Além da aplicação fora do prazo estabelecido, outras contraindicações importantes para a administração são casos nos quais a criança apresente um quadro de gastroenterite, assim como, se na administração da primeira dose, o lactente apresentar episódio de vômito ou regurgitação, não é recomendada a segunda dose. Imunossuprimidos, crianças com doença crônica ou malformação do trato gastrointestinal, também não devem receber o esquema vacinal. Não são consideradas contraindicações a administração concomitante com outras vacinas, quadro leve de febre, filhos de mães HIV positivas sem sinais de imunossupressão, desnutrição ou contactuantes com imunossuprimidos.^{5,6,7}

Embora essa vacina seja responsável por uma redução de 35,6% dos casos de diarreia por rotavírus em crianças menores de um ano e 12,3% em crianças maiores de um ano, o que corresponde em números absolutos de 1804 mortes e 91127 hospitalizações, é importante ressaltar que há algum risco do surgimento de reações adversas após a vacinação. Dentre as mais comuns estão algumas manifestações sistêmicas como irritabilidade, vômitos e episódios de diarreia moderados. Além disso, há relatos de casos de invaginação intestinal nas primeiras semanas após a dose da vacina. Contudo, reações mais graves, como esta citada, são descritas como raras e não justificam desestimular a imunização contra o vírus.^{5,8}

A despeito da redução comprovada da morbimortalidade infantil, há, na atualidade, alguns

movimentos antivacinação que utilizam informações distorcidas para questionar a segurança das vacinas. Tais movimentos vêm ganhando espaço na mídia informal e preocupa a população.⁹

O objetivo desse presente estudo faz-se em identificar a prevalência das reações adversas da Vacina do Rotavírus Humano na cidade de Franca-SP. Espera-se determinar também, se há maiores taxas de reação na primeira ou na segunda dose da vacina e a segurança da vacina segundo os efeitos adversos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo. Foram utilizadas as notificações arquivadas na Vigilância Epidemiológica da cidade de Franca, no interior do Estado de São Paulo, sobre as reações relatadas da vacina oral contra o Rotavírus em 11 anos. Os dados foram coletados por três discentes do 9º período do curso de Medicina da Universidade de Franca, sob supervisão de Docentes. Foram analisados todos os casos notificados de reações adversas às vacinas, assim como informações obtidas no SIPNI Web (Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização), referentes aos períodos de Janeiro/2007 a Novembro/2017.

Para definir a natureza paramétrica ou não paramétrica dos testes de significância estatística, os grupos a ser comparados em relação à variáveis

numéricas foram submetidos ao teste de normalidade de D'Agostino e Pearson. Para grupos independentes oriundos de populações normalizadas foi utilizado o teste *t* pareado e, em caso contrário, o teste de Mann-Whitney.

Para verificar a significância da associação entre variáveis categóricas foi utilizada a estatística de χ^2 (qui quadrado).

O nível de significância pré-estabelecido foi de 5,0% ($\alpha = 0,05$) e os testes estatísticos foram realizados no software GraphPad 5.0.

Figuras gráficas descritivas foram elaboradas no aplicativo Excel do Office 2015.

RESULTADOS

O número de reações adversas à vacina Rotavírus foram quantificadas e analisadas de acordo com os dados referentes ao período de 11 anos. Analisou-se, também, o número de 1ª e 2ª doses aplicadas, predominância em sexo e a concomitância com outras vacinas.

No período estudado, percebeu-se que a prevalência de reações à vacina é baixa, sendo a média de 0,047% e o valor máximo igual a 0,077% (valor absoluto de 45 reações). Quando presentes, as reações foram mais comuns na 1ª dose. Observou-se, também, uma distribuição significativamente desigual entre os gêneros masculino e feminino, com maior prevalência entre indivíduos do sexo masculino ($\chi^2=4,46$; $p = 0,0348$). (Tabela 1).

Tabela 1

Reações à vacina contra o Rotavírus nos anos de 2007 a 2017 em números absolutos

Ano	Total de vacinas	Reações	1ª dose	2ª dose	Feminino	Masculino
2007	8787	5	0	5	1	4
2008	8953	2	1	1	0	2
2009	8431	4	3	1	0	4
2010	8268	3	2	1	2	1
2011	8311	2	2	0	1	1
2012	8341	3	0	3	1	2
2013	8665	4	2	2	1	3
2014	8994	5	3	2	3	2
2015	9177	6	4	2	2	4
2016	9119	7	4	3	3	4
2017	7781	4	4	0	2	2
Total	94827	45	25	20	16	29

Fonte: autor.

O número médio de vacinações na segunda dose (4188) foi significativamente menor que o número médio de vacinações na primeira dose (4432) (t pareado; $p = 0,0082$), sendo que entre o primeiro e o último ano do período estudado (2007 e 2017) observou-se uma variação negativa no número de vacinações, tanto na primeira quanto na segunda dose (-12,0% e -11,0%, respectivamente). (Gráfico 1)

As reações vacinais mais comuns na primeira dose foram em ordem decrescente náusea/vômito (36%), febre (32%), diarreia (20%), dor abdominal (16%) e enterorragia (16%), que juntos corresponderam a maioria de todas as queixas. Na segunda dose, as três reações adversas predominantes foram também náusea/vômito (60%), febre (60%), e diarreia (45%), seguidas por enterorragia (10%), irritabilidade (10%) e intuscepção intestinal (10%). (Gráfico 2).

Quando comparado entre os gêneros, no sexo masculino, as reações adversas mais comuns foram febre (48%), náusea/vômito (45%) e diarreia (35%). Já no sexo feminino, observou-se que náusea/vômito foi o sintoma mais comum, com 50% das reações, seguido de febre (38%), enterorragia (25%) e diarreia (25%). (Gráfico 3)

O tempo médio decorrido entre a aplicação da vacina e o início das reações na segunda dose (4,23 dias) foi significativamente menor do que na primeira dose (11,40 dias) (Mann-Whitney: $p = 0,0162$).

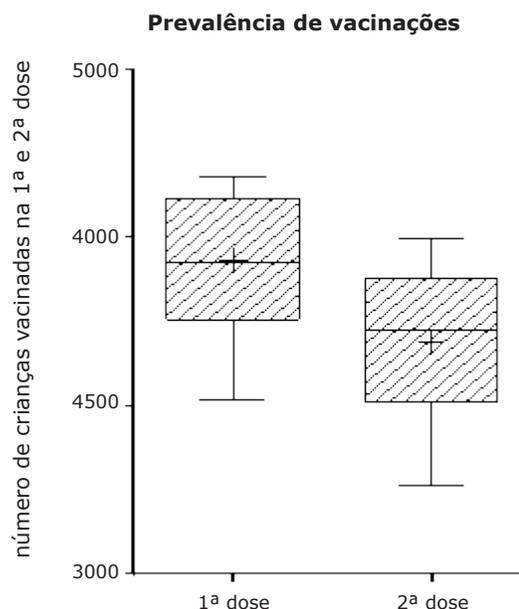


Gráfico 1: Média das vacinações contra o Rotavírus em 1ª e 2ª doses
Fonte: autor.

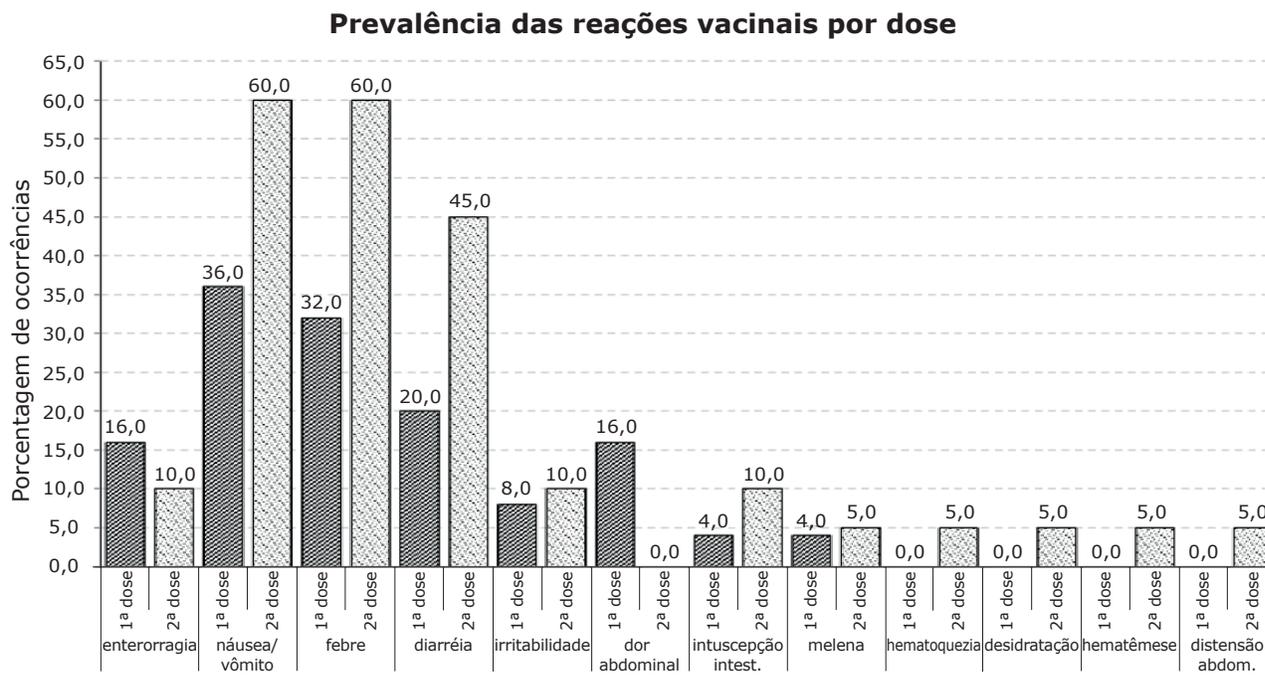


Gráfico 2: Reações vacinais na primeira e segunda dose
Fonte: autor.

Prevalência das reações vacinais por dose

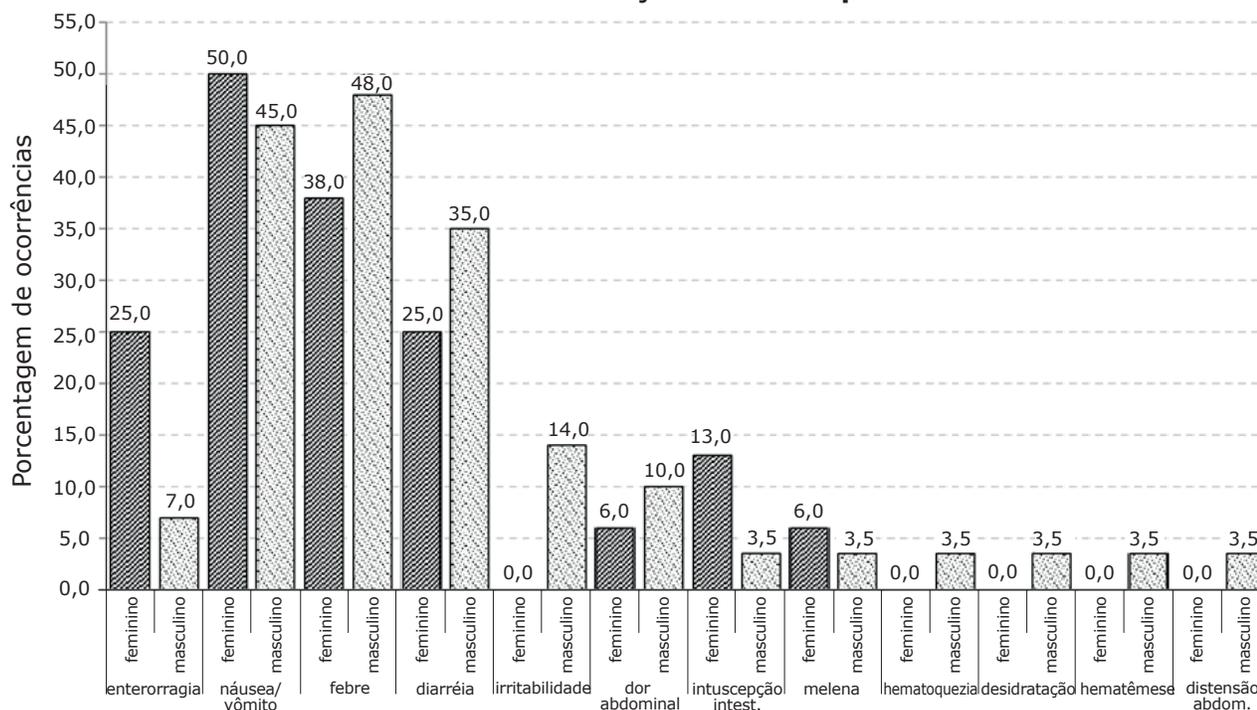


Gráfico 3 : Reações vacinais dividida por sexo

Fonte: autor.

DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu afirmar que a prevalência das reações adversas da vacina é baixa (45 casos em 11 anos). Observou-se, através da análise estatística, uma associação com o sexo masculino, a dose (1ª ou 2ª) e a concomitância com outras vacinas.

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a vacina deve ser realizada aos 2 e 4 meses, sendo o período máximo de 3 meses e 15 dias na primeira dose e 5 meses e 15 dias na segunda. Quando ultrapassado esses períodos a imunização não deve ser realizada, assim como deverá ser adiada se a criança apresentar um quadro de gastroenterite. De acordo com a literatura, a idade de aplicação da vacina seria um possível fator para o desenvolvimento de reações, e, por essa razão, imprescindível que a mesma seja aplicada na idade correta.^{5,6,7}

De acordo com o censo demográfico do IBGE de 2010, há um predomínio de indivíduos do sexo feminino na população brasileira, o que poderia alterar os resultados quando comparados ao sexo. Porém, o presente estudo determinou maior incidência de re-

ações adversas no sexo masculino, tanto na primeira dose, quanto na segunda, sendo possível sugerir que o sexo masculino possa ser um fator de risco.^{7,10,11}

As reações adversas são mais frequentes na primeira dose, uma vez que o número de aplicações é maior que a segunda, como foi demonstrado nos resultados. Além disso, a segunda dose é contraindicada em casos de reação à primeira. Isso poderia justificar o menor número de casos nesta aplicação. Deve-se considerar também que algumas crianças não são vacinadas para a segunda dose por ultrapassarem a idade limite, sendo outro fator que justificaria a diferença de valores entre as doses.⁵

Os resultados do presente estudo constatarem que as reações adversas são incomuns, demonstrando compatibilidade com o descrito na literatura. Estas, quando presentes, são de baixa morbidade, raramente cursando com complicações. No entanto, parte da população, acredita ser essas reações comuns e graves, tornando umas das causas de recusa da vacina. Desse modo, cabe ressaltar aqui o dever dos profissionais da saúde e da mídia divulgar informações com amparo científico sobre o assunto, com responsabilidade ética e profissional diante da sociedade.⁹

É importante frisar também que, embora haja uma política de notificação de todos os casos suspeitos de reação vacinal, há ainda um grande número de eventos subnotificados, o que prejudica o estabelecimento real dos dados estatísticos.

CONCLUSÃO

O projeto ressaltou a importância da vacina contra o Rotavírus na sociedade brasileira, que influencia na diminuição da morbimortalidade infantil no Brasil, país que ainda possui condições socioeconômicas de subdesenvolvimento. Contudo, é importante destacar que existem possíveis efeitos adversos desse tipo de imunização, que são descritos como raros na literatura, dado este, confirmado pelo presente estudo, que permitiu observar a prevalência dos casos no município analisado. A vacinação continua sendo uma forma comprovada de prevenção de doenças infecciosas, segura e eficaz, oferecida gratuitamente no sistema público de saúde, por todo o país.

LG auxiliou na redação do trabalho, coleta e análise dos resultados; MRL auxiliou na redação do trabalho, coleta e análise dos resultados NNP; auxiliou na redação do trabalho, coleta e análise dos resultados; TMO participou da correção e orientação do trabalho; HARJ auxiliou na obtenção dos dados e orientação do trabalho; ALEC auxiliou na obtenção dos dados.

REFERÊNCIAS

- Oliveira CS, Linhares AC. Rotavírus: aspectos clínicos e prevenção. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75 Supl.1:S91-102. Disponível em: <http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/artigos/1999/J%20Pediatr%201999%2075%20Sup%201%20S91-S102.pdf>
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Rotavírus: informe técnico [internet]. São Paulo: Centro de vigilância epidemiológica; 2009. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-transmitidas-por-agua-e-alimentos/doc/2009/2009informe_rotavirus.pdf
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Vacina contra o rotavírus. *Rev Saude Publica*. 2006;40(2):355-358. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n2/28545.pdf>
- Ministério da Saúde. Revista da vacina [Internet]. Centro Cultural da Saúde. Disponível em: <http://www.ccms.saude.gov.br/revolta/Itempo.html>
- Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [internet]. 2ª ed. Brasília/DF: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2008. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pos_vacinacao.pdf
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Norma técnica do programa de imunização [internet]. São Paulo: 2016. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/doc/2016_norma_imunizacao.pdf
- Gusso G, Lopes JMC. Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática. Artmed; 2012.
- Ambrosine VA, Carraro E. Impacto da vacinação contra o rotavírus no Brasil. *RMRP*. 2012;45(4):411-8. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/62281>
- Aps LRMM, Piantola MAF, Pereira AS, Castro JT, Santos FAO, Ferreira IC. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. *Rev Saúde pública*. 2018;52:40. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v52/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872018052000384.pdf
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil em síntese [internet]. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/distribuicao-da-populacao-por-sexo.html>
- Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs>