

EDITORIAIS

A promessa de novas vacinas contra rotavírus

Roger I. Glass, M.D., Ph.D. e Umesh D. Parashar, M.B., B.S., M.P.H.

As doenças causadas por rotavírus matam aproximadamente meio milhão de crianças por ano nos países em desenvolvimento e são responsáveis por um terço das hospitalizações por diarreia em todo o mundo.¹ Em 1999, os esforços globais para controlar o enorme ônus à saúde representado pela gastroenterite sofreram um golpe súbito e imprevisível. A primeira vacina licenciada contra rotavírus (RotaShield) foi retirada do mercado americano menos de um ano após o seu lançamento porque foi associada a um evento adverso raro mas potencialmente fatal, a intussuscepção, a uma taxa estimada de 1 incidente a cada 10.000 receptores da vacina.²

Seguiu-se um debate sobre o possível uso daquela vacina nos países em desenvolvimento, onde os benefícios à saúde, particularmente a redução das mortes causadas pelo rotavírus, claramente excediam os riscos potenciais da vacina.^{3,4} Entretanto, logo se tornou evidente que a introdução da vacina que havia sido retirada nos Estados Unidos era indefensável nos países em desenvolvimento e que novas vacinas seriam necessárias. A fabricação da primeira vacina contra rotavírus licenciada foi interrompida e perdeu-se a esperança de uma vacina que poderia ter impedido uma grande incidência de diarreia grave em crianças do mundo todo. Apesar da perspectiva de que outras vacinas orais contra rotavírus também pudessem ser associadas à intussuscepção e apesar do custo dos ensaios clínicos de segurança em grande escala, dois fabricantes aceitaram o desafio.

Esta edição do *Journal* apresenta relatos sobre os promissores resultados de grandes ensaios clínicos de duas novas vacinas contra rotavírus que os fabricantes levaram adiante, apesar das diversas dificuldades e dos riscos.^{5,6} Os dois novos produtos, a Rotateq da Merck e a Rotarix da GlaxoSmithKline, são vacinas vivas orais destinadas à aplicação em crianças simultaneamente às imunizações contra difteria, coqueluche e tétano, porém diferem na abordagem, cepas e formulações. A Rotarix é uma vacina monovalente derivada da cepa mais comum de rotavírus humano, a G1P[8], que foi atenuada por passagem serial e é administrada em

duas doses orais com um a dois meses de intervalo. A cepa da vacina se replica bem no intestino, é eliminada por mais de 50% dos pacientes que recebem a vacina após a primeira dose e (como as infecções naturais por rotavírus) proporciona proteção cruzada contra a maioria dos demais sorotipos. Já a Rotateq é uma vacina pentavalente baseada em uma cepa bovina, a WC3, que contém cinco vírus humano-bovinos reordenados. A WC3 é naturalmente atenuada para humanos, porém não proporciona proteção cruzada ampla e, assim, cada vírus reordenado contém um único gene que codifica uma importante proteína externa do cápside dos sorotipos humanos mais comuns. O vírus bovino não cresce tão bem no intestino humano, portanto, a quantidade total necessária para imunizar uma criança é maior. Além disso, as cepas da vacina raramente são eliminadas nas fezes, e são necessárias três doses orais, com pelo menos um mês de intervalo.

Apesar dessas diferenças, ambas as vacinas demonstraram um impressionante perfil de eficácia. As pequenas diferenças na eficácia observada contra a doença grave do rotavírus (85% para a Rotarix e 98% para a Rotateq) podem bem ser explicadas pelas diferenças na classificação da gravidade da doença e nas populações estudadas. A GlaxoSmithKline realizou seus ensaios principalmente com crianças de famílias de renda baixa e média da América Latina, enquanto a vacina da Merck foi testada nos Estados Unidos e na Finlândia. Uma descoberta especialmente interessante de grande importância para a saúde pública (e para o ônus econômico da doença) foi a magnitude da redução nas hospitalizações por diarreia de qualquer causa, uma redução maior que a esperada considerando o número de casos diagnosticados como rotavírus. Na América Latina, a vacinação com Rotarix reduziu as hospitalizações por diarreia entre crianças abaixo de um ano de idade em 42%; nos Estados Unidos e na Finlândia, a vacinação com Rotateq reduziu as hospitalizações em 63% no primeiro ano de vida. Esses estudos, que identificaram a fração de diarreia atribuível ao rotavírus, indicam que

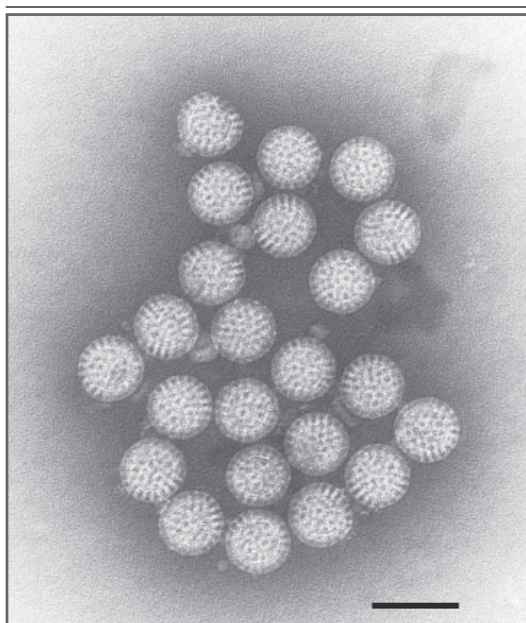


Figura 1. Micrografia eletrônica com corante negativo do Rotavírus A.

O vírus tem 70 a 75 nm de diâmetro e três camadas protéicas, duas das quais são visíveis, o que é típico do rotavírus. Espécime corado com tungstato de metilamina a 2 por cento. A barra representa 100 nm.

o número de casos graves de diarreia que levam à hospitalização provavelmente causados por rotavírus é maior do que o estimado nos estudos anteriores. Na América Latina, a redução de 42% nas hospitalizações pode prognosticar uma redução semelhante na mortalidade, que poderia ser traduzida diretamente em maior sobrevivência infantil. Nos Estados Unidos, a Rotateq reduziu o número de dias de trabalho perdidos por causa do rotavírus em aproximadamente 87%, um benefício bem-vindo com claras implicações econômicas para as famílias.^{7,8}

Talvez ainda mais importante seja o fato de que as duas vacinas demonstraram um perfil de segurança tranquilizador, particularmente com relação à intussuscepção. Cada um dos dois ensaios inscreveu e monitorou mais de 60.000 crianças, o que os torna os maiores ensaios pré-licenciamento realizados para avaliar a segurança de vacinas. Felizmente, nenhum dos ensaios identificou uma diferença significativa entre vacina e placebo quanto ao risco de intussuscepção, sugerindo que esse problema pode ter sido uma característica da RotaShield e não um problema intrínseco a todas as va-

cinas vivas orais contra rotavírus. Entretanto, observações epidemiológicas indicam que a intussuscepção natural poupa as crianças nos primeiros três meses de vida, e as crianças imunizadas com RotaShield que tinham menos de três meses de idade apresentaram um risco significativamente menor de intussuscepção (aproximadamente 1 em 30.000) do que aquelas que eram mais velhas (<1 em 8.000).⁹ Uma vez que as primeiras doses das duas novas vacinas foram administradas em crianças com menos de três meses, a ausência de um risco maior de intussuscepção pode refletir a idade mais segura na qual aquelas vacinas foram testadas. Esses ensaios deixaram em aberto a questão sobre a possibilidade de a vacina causar intussuscepção se administrada em crianças mais velhas ou em um número maior de crianças. Considerando a problemática herança da RotaShield e o receio do público e dos médicos com a intussuscepção, um sistema eficaz de vigilância deve ser implantado após o licenciamento para monitorar essa rara consequência. Centenas de milhares de crianças necessitarão ser imunizadas antes que um certificado de saúde aprovado possa ser concedido a essas vacinas.

À medida que essas vacinas forem licenciadas e usadas na Europa, nos Estados Unidos e em muitos outros países, o interesse global irá fixar-se no efeito que elas produzirão sobre a redução do número de consultas e hospitalizações, bem como nos custos econômicos, nos países industrializados e nas hospitalizações por diarreia e nos óbitos entre crianças no mundo em desenvolvimento.¹⁰ Entretanto, diversos problemas devem ser enfrentados antes que as vacinas contra rotavírus possam atingir seu potencial plenamente. No mundo desenvolvido, as questões sobre preço, aceitabilidade, conscientização do público e receio da intussuscepção precisarão ser solucionadas antes que o efeito dessa vacina seja integralmente percebido. A dúvida básica para a comunidade global será verificar se essas vacinas também funcionarão bem entre as crianças mais pobres do mundo em desenvolvimento. Os vírus vivos das vacinas devem se replicar e ser processados no intestino da criança para induzir uma boa resposta imunológica e gerar proteção. A replicação é altamente dependente da dose da vacina administrada e de fatores do hospedeiro que devem neutralizar o vírus, incluindo anticorpos maternos, amamentação, interferência de agentes bacterianos ou virais e má nutrição. Além disso, embora as duas vacinas tenham demonstrado pro-

teção contra a gama total de sorotipos em circulação na população do ensaio, a Rotarix foi menos eficaz contra as cepas G2, e é preciso observar como as vacinas irão funcionar em cenários onde sorotipos diferentes tenham maior prevalência. Ambas as vacinas necessitarão demonstrar eficácia nos difíceis cenários dos países em desenvolvimento para se atingir a meta de reduzir ao máximo os óbitos por diarreia no mundo. Felizmente, ensaios com a vacina Rotarix foram iniciados na África do Sul e serão iniciados em Bangladesh e no Malawi no curto prazo. Em seu relato sobre a Rotateq, os pesquisadores indicam a necessidade de a Merck realizar ensaios semelhantes nos países em desenvolvimento, mas nenhum plano definitivo foi anunciado.

Previendo os resultados desses ensaios, a *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (Aliança Global para Vacinas e Imunizações), a Organização Mundial de Saúde e a *Bill and Melinda Gates Foundation* estão incentivando e apoiando a introdução acelerada das vacinas contra rotavírus nos países mais pobres do mundo, onde esse vírus permanece como uma doença mortal. Quando a eficácia dessas vacinas puder ser definida para essas populações, os mecanismos para financiar o lançamento das vacinas, assegurar o respectivo fornecimento sustentável e econômico e acelerar a introdução dessas vacinas nos programas rotineiros de imunização devem se tornar uma prioridade global. Os dois relatos no *Journal* documentam esses dois grandes ensaios, realizados antes do licenciamento, para demonstrar tanto a segurança como a eficácia dessas novas vacinas contra a diarreia, a segunda doença mais comum em crianças. Quando as vacinas forem licenciadas e utilizadas nos Estados Unidos e na Europa, deveremos observar uma substancial redução nas hospitalizações no inverno, nas

consultas médicas e ambulatoriais e nos dias de trabalho perdidos por causa da diarreia infantil. Com a introdução bem-sucedida das vacinas contra rotavírus nos países industrializados, a comunidade global ficará encarregada de promover a disponibilidade dessas vacinas salva-vidas a um preço acessível no mundo em desenvolvimento. Após um longo tempo de espera, o momento da vacina contra rotavírus pode ter finalmente chegado.

As opiniões expressas neste artigo são de seus autores e não representam necessariamente as opiniões dos *Centers for Disease Control and Prevention*.

Nenhum possível conflito de interesses relevante foi relatado em relação a este artigo.

Dos *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta.

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
3. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110:e67.
4. Weijer C. The future of research into rotavirus vaccine. *BMJ* 2000;321:525-6.
5. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
6. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
7. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-6.
8. Lee BP, Azimi PH, Staat MA, et al. Nonmedical costs associated with rotavirus disease requiring hospitalization. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:984-8.
9. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S36-S43.
10. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S160-S166.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.