



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

CARLA MONTENEGRO DIAS

Hospitalização e Mortalidade por Diarreia em Menores de Cinco Anos antes e após Introdução da Vacina contra Rotavírus em Pernambuco: Análise de Série Temporal (2002-2010).

RECIFE/PE
2013

CARLA MONTENEGRO DIAS

Hospitalização e Mortalidade por Diarreia em Menores de Cinco Anos antes e após Introdução da Vacina contra Rotavírus em Pernambuco: Análise de Série Temporal (2002-2010).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira

RECIFE/PE

2013

Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

D541h Dias, Carla Montenegro.
Hospitalização e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos antes e após introdução da vacina contra rotavírus em Pernambuco: análise da série temporal (2002-2010) / Carla Montenegro Dias. – Recife: O autor, 2013.

67 f. : il.; tab.; quadr.; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Diarreia. 2. Estudos ecológicos. 3. Rotavírus. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2013-060)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

CARLA MONTENEGRO DIAS

No dia 25 de março de 2013, às 14h00, na Sala do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, os Membros Doutores: a Prof^a. Dr^a. Marli Tenório Cordeiro – Presidente da Banca (UFPE), a Prof^a. Dr^a. Gisélia Alves Pontes da Silva (UFPE) e a Pesquisadora Dr^a. Maria das Graças Moura Lins (UFPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguiram a mestrandona **CARLA MONTENEGRO DIAS** sobre a sua Dissertação intitulada “**Hospitalização e Mortalidade por Diarreia em Menores de Cinco Anos antes a após Introdução da Vacina contra Rotavírus em Pernambuco: Análise de Série Temporal (2002-2010)**”, a qual foi orientada pela Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestrandona, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^a. Dr^a. Marli Tenório Cordeiro

Prof^a. Dr^a Gisélia Alves Pontes da Silva

Pesquisadora Dr^a. Maria das Graças Moura Lins

Prof^a. Dr^a. Marli Tenório Cordeiro

Prof^a. Dr^a Gisélia Alves Pontes da Silva

Pesquisadora Dr^a. Maria das Graças Moura Lins



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Thadeu Pinheiro

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

CORPO DOCENTE

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André dos Santos Brayner

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Maria do Amparo Andrade

Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Marli Tenório Cordeiro

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães da Silveira

Vláudia Maria Assis Costa

Dedico este trabalho a minha família e meus professores, que me apoiaram e estiveram ao meu lado, incentivando-me a continuar estudando e a buscar mais um desafio na minha vida: a conclusão do mestrado.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo carinho e pelo incentivo durante todo o meu crescimento pessoal e profissional.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Vera Magalhães da Silveira, pelo apoio e incentivo nos momentos mais difíceis deste trabalho.

À Prof^a Dra. Maria José Guimarães, sem a qual eu jamais poderia ter concluído essa tarefa.

À Prof^a Dra. Gisélia Alves, pelo carinho e orientação sobre os melhores caminhos a percorrer desde o início do trabalho.

Ao Prof. Dr. Manoel Sena, pela atenção em todos os momentos em que eu precisei, na realização do estudo.

Aos professores da Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE, pelos conhecimentos transmitidos, fundamentais para a realização deste trabalho.

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

DIAS, Carla Montenegro. **Internações Hospitalares e Mortalidade por diarreia em menores de cinco anos antes e após introdução da vacina contra rotavírus em Pernambuco: Análise de série temporal (2002-2010).** Dissertação de Mestrado Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Recife. Pernambuco.

A causa mais comum de diarreia grave em menores de cinco anos é o rotavírus. A principal estratégia de controle da rotavirose no mundo é a vacinação sistemática infantil contra o rotavírus. No Brasil, a vacina foi introduzida no calendário de imunização em 2006. Faltam estudos em Pernambuco que avaliem a morbimortalidade por diarreia antes e após a vacina do rotavírus. A presente pesquisa tem como objetivo avaliar as admissões hospitalares e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos, antes e após a introdução da vacina contra o rotavírus em Pernambuco e suas mesorregiões no período entre 2002 e 2010, analisando a tendência temporal de internações e óbitos. Dados do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM-MS), disponíveis no endereço eletrônico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) foram analisados em uma série temporal interrompida. Taxas de admissão hospitalar e mortalidade observadas nos anos após implementação da vacina (2007-2010) foram comparadas com taxas estimadas calculadas a partir de anos pré-vacinação (2002-2005), ajustadas para sazonalidade. Foi evidenciado declínio significativo nas taxas de internação e de óbito por diarreia em todas as mesorregiões do Estado e faixas etárias estudadas, especialmente nos menores de um ano, quando o declínio foi sempre igual ou superior a 50%. Vinte e seis mil e seiscentas internações e 873 óbitos deixaram de ocorrer em menores de cinco anos no Estado de Pernambuco após utilização da referida vacina.

Palavras chave: Diarreia, estudos ecológicos, rotavirus.

ABSTRACT

DIAS, Carla Montenegro. **Admissions and Mortality due to Diarrhoea in Pernambuco, Brazil, before and after Rotavirus Vaccine Introduction: A Time-Series Analysis (2002-2010).** Dissertação de Mestrado Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Recife. Pernambuco.

The most common cause of the grave form of diarrhea in children under five is rotavirus. The best strategy to control the disease is the rotavirus immunization for infants worldwide. In Brazil, the vaccine was introduced in the childhood immunization schedule in 2006. There are no studies in Pernambuco that evaluate morbidity and mortality due to diarrhea before and after rotavirus vaccination. This study aims to evaluate hospital admissions and mortality due to diarrhea in children under five in Pernambuco and its mesoregions from 2002 to 2010, analyzing temporal trends for admissions and mortality. Data from the Hospital Information System and Mortality Information System, available on the site of the Data Processing Department of SUS (Sistema Único de Saúde) – DATASUS – was analyzed in an interrupted time-series analysis. Admission and mortality rates observed in years after rotavirus vaccination (2007–2009) were compared to expected rates calculated from pre-vaccine years (2002–2005), adjusted for seasonality. Significant reduction in hospitalization and mortality rates due to diarrhea were observed in all regions of Pernambuco and for all studied ages, especially in under one year old, when the decline was always equal or superior than 50%. Twenty six thousand and six hundred hospital admissions and 873 deaths in under five years in Pernambuco no longer occurred.

Key-words: Diarrhea, estudos ecológicos, rotavirus.

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Página

Revisão da Literatura

- | | | |
|---------|---|----|
| Figuras | 1: Modelo explicativo da diarreia. | 18 |
| | 2: Rotavírus. | |
| | 3: Causas de diarreia grave entre crianças e jovens de países desenvolvidos e em desenvolvimento. | |
| | 4: Taxa de mortalidade por diarreia aguda, por região, Brasil. | |
| Quadro | 1: Eficácia das vacinas contra o rotavírus por quartil de taxa de mortalidade e país. | |

Métodos

- | | | |
|---------|--|--|
| Quadro | 2: Variáveis e suas definições operacionais. | |
| Figuras | 5: Passo a passo para coleta de dados do SIH/SUS. | |
| | 6: Passo a passo para coleta de dados do SIM. | |
| | 7: Execução de tabulações no Tabwin32 | |
| | 8: Fluxograma para internações e óbitos em Pernambuco. | |

Artigo

- | | | |
|---------|--|----|
| Tabelas | 1: Razão entre taxas de internação e óbito do período pós-vacinal e pré-vacinal por faixa etária e mesorregião. | 38 |
| | 2: Número esperado e observado de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos por mesorregião de Pernambuco, 2007-2010. | 38 |
| Figuras | 1: Número de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos por município. Pernambuco, 2002-2005 e 2007-2010. | 41 |
| | 2: Internações e óbitos por faixa etária em Pernambuco, 2002-2010. | |
| | 3: Internações e óbitos em menores de cinco anos por mesorregião de Pernambuco, 2002-2010. | |

LISTA DE SIGLAS

AAP	Academia Americana de Pediatria
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
RMR	Região Metropolitana do Recife
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
fdRNA	<i>Ribonucleic acid</i> , fita dupla
RV1	Rotarix®
RV5	Rotateq®
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
VP1, VP2, VP3,	<i>Polyomavirus capsid protein 1, 2, 3, 4, 7</i>
VP4, VP6, VP7	
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Cenário Mundial da Diarreia e Fatores Determinantes	13
2.2 Diarreia por Rotavírus	16
2.3 Vacina contra Rotavírus	18
2.4 Brasil, Nordeste e Pernambuco	22
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Geral	25
3.2 Específicos.....	25
4 MÉTODOS	26
4.1 Desenho e área de estudo	26
4.2 População de estudo	26
4.3 Definição e categorização das variáveis.....	27
4.4 Fonte e coleta de dados.....	28
4.5 Análise dos dados	33
4.6 Limitações Metodológicas.....	35
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	36
6 RESULTADO	37
ARTIGO	37
7 CONCLUSÕES	59
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
9 REFERÊNCIAS.....	61

1 APRESENTAÇÃO

Apesar da tendência de redução da mortalidade por diarreia no mundo, a doença ainda determina mais óbitos em menores de cinco anos do que aids, malária e sarampo conjuntamente. (UNICEF, 2009; VICTORA *et al.*, 2000; OMS, 2008). No Brasil, a mortalidade e morbidade por diarreia seguem a tendência mundial decrescente (OLIVEIRA & LATORRE, 2010).

A causa mais comum de diarreia grave em menores de cinco anos é o rotavírus. A principal estratégia de combate ao rotavírus é por meio da vacina, introduzida no calendário de vacinação infantil no Brasil em março de 2006 com a Rotarix®(GlaxoSmithKline Biologicals). A Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a recomendar a vacinação contra rotavírus para todos os países a partir de 2009 (SALVADOR *et al.*, 2011).

No Brasil, poucos estudos foram realizados até hoje com o intuito de avaliar a efetividade da vacina, após seu uso em massa na população brasileira (DO CARMO *et. al.*, 2011; GURGEL *et al.*, 2009; GURGEL *et al.*, 2011; RISSARDO *et al.*, 2010). Nesses estudos, os autores demonstram que o decréscimo na morbimortalidade por diarreia após o uso da vacina varia segundo a localidade, a faixa etária e o desfecho avaliado (hospitalização ou óbito) (DO CARMO *et. al.*, 2011; GURGEL *et al.*, 2011; RISSARDO *et al.*, 2010). DO CARMO *et al.* (2011) observaram, da mesma forma que GURGEL *et al.* (2011), declínio na mortalidade por diarreia em menores de cinco anos no país após a introdução da vacina, mas sem redução das admissões hospitalares. Já nas regiões, tais autores não observaram redução significativa na taxa de mortalidade do Nordeste, Sul e Sudeste. O Nordeste e Norte do Brasil são as regiões com maior taxa de mortalidade infantil e internações hospitalares por diarreia no país (DO CARMO *et al.*, 2009; VASCONCELOS & FILHO, 2008).

Em estudo realizado em Sergipe, GURGEL *et al.* (2009) demonstraram redução importante na frequência de gastroenterite por rotavírus após a introdução da vacina, mas não avaliaram o quanto a vacina contribuiu para os resultados obtidos, pois já se esperava certa redução na frequência de rotaviroses pela

melhoria do esgotamento sanitário e abastecimento de água no Estado. No Paraná, RISSARDO *et al.* (2010) verificaram redução significativa na taxa de admissões hospitalares por diarreia em menores de um ano após o início da vacinação contra rotavírus.

Entretanto, há diversas lacunas sobre o tema, não há estudos de base populacional em Pernambuco que avaliem a efetividade da vacina após seu uso sistemático. Não se sabe se houve declínio nas taxas de internações hospitalares e de mortalidade por diarreia na infância nem quantos óbitos e admissões em hospitais deixaram de acontecer após a introdução da vacina.

O presente estudo se propõe a verificar a hospitalização e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos, antes e após a introdução da vacina contra o rotavírus em Pernambuco e suas mesorregiões no período entre 2002 e 2010, analisando a tendência temporal de internações e óbitos. Foram utilizados dados dos Sistemas de Internações Hospitalares (SIH) e sobre Mortalidade (SIM), do Programa Nacional de Imunização (PNI) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

2 HIPÓTESE

Houve declínio de internações e óbitos por diarréia em menores de cinco anos e nas mesorregiões de Pernambuco após a introdução da vacina contra rotavírus.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Cenário Mundial da Diarreia e Fatores Determinantes

Historicamente, surtos diarreicos têm sido identificados como doença fatal desde a literatura sânscrita e os tempos de Hipócrates. A ocorrência de diarréia representou papel de destaque nos desfechos de batalhas militares ao longo da história, em especial na Guerra da Peloponésia, Campanhas Britânicas do século XVIII, Guerra da Criméia, Guerra Civil americana, Guerra Franco-Prussiana e Guerra Sino-Japonesa. Nos conflitos militares, não ter diarréia era sinônimo de bravura e força, daí a expressão do inglês, ao referir-se a corajosos soldados sem diarréia “had the guts to fight” (MCMAHAN & DUPONT, 2007).

Ao final do século XX, em setembro do ano 2000, a Organização das Nações Unidas e os dirigentes mundiais de 191 países se reuniram na conferência “Cimeira do Milênio”. Nesse evento, comprometeram-se a atingir um conjunto de objetivos específicos, os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, para guiar uma série de esforços coletivos de desenvolvimento sustentável e proteção à criança e combate à pobreza. Os Objetivos do Desenvolvimento do Milênio incluem a redução de mortes infantis no mundo em dois terços até 2015 (NAÇÕES UNIDAS, 2000). O cenário global mostra que, próximo ao fim do prazo previsto, apesar de progressos alcançados em relação à diminuição da mortalidade infantil, ainda há muito a ser feito.

Atualmente, diarreia representa a segunda maior causa de mortalidade entre crianças menores de cinco anos no mundo e é também a segunda causa de hospitalizações e atendimentos ambulatoriais nos países em desenvolvimento. Todos os anos, cerca de dois milhões de crianças morrem devido à diarreia (UNICEF, 2009; VICTORA, 2009).

Diarreia é definida como a eliminação de fezes não moldadas ou anormalmente líquidas com maior frequência que o habitual. Em alguns casos, pode ser acompanhada de muco e/ou sangue e febre, náusea, vômito e dor abdominal. Mais de 90% dos casos de diarreia aguda são causados por agentes infecciosos: vírus, bactérias e parasitos. Os 10% restantes são causados por medicamentos, intoxicações, isquemia e outros distúrbios (ALHQUIST & CAMILLERI, 2002). Em geral, é autolimitada, mas casos graves e até óbito podem ocorrer, especialmente quando associada com desnutrição, idade menor de um ano ou tratamento inadequado (FARTHING *et al.*, 2008).

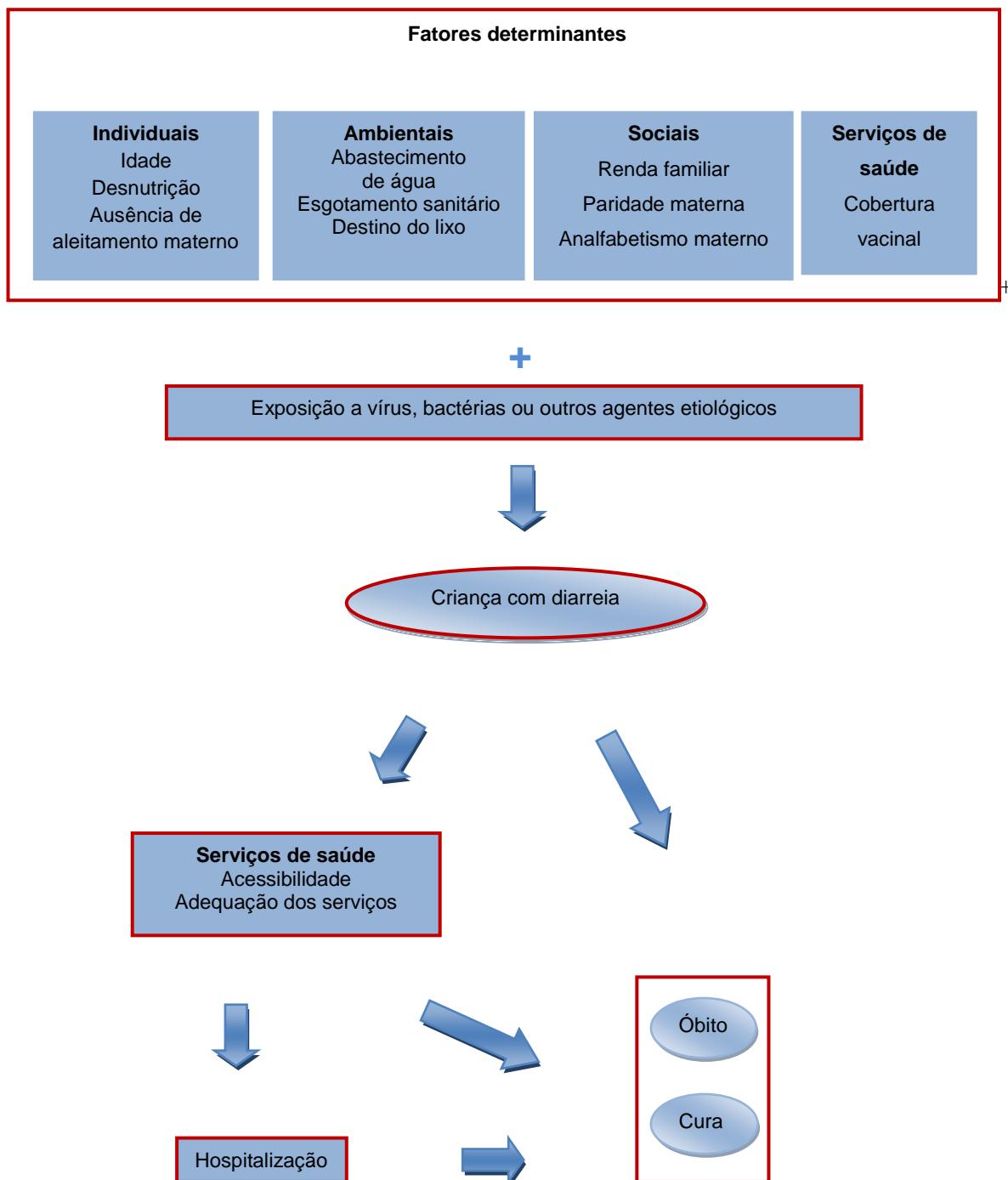
O adoecimento pela diarreia pode ser explicado por um modelo multicausal, que inclui uma série de variáveis ou fatores socio-econômico-demográficos, biológicos e culturais inter-relacionados e já bem estudados (DA SILVA *et al.*, 2004, VANDERLEI & DA SILVA, 2003, VANDERLEI *et al.*, 2000), conforme figura 1. Idade menor de um ano, ausência de aleitamento materno exclusivo nos seis primeiros meses de vida e desnutrição são fatores individuais associados a maior frequência e episódios mais graves de diarreia (DA SILVA *et al.*, 2004, VANDERLEI *et al.*, 2003).

Variáveis ambientais já bem estudadas são: forma de abastecimento de água, tipo de esgotamento sanitário e local de destino do lixo domiciliar, que podem facilitar a contaminação de água e alimentos. Baixa renda familiar, analfabetismo e elevada paridade materna são também associados a um maior risco de internamento por diarreia (LOPES *et al.*, 2004, VANDERLEI *et al.*, 2003).

No Brasil, o acesso aos serviços de saúde vem melhorando gradualmente, após sucessivas reformulações do Sistema Único de Saúde (SUS) na última década (DOS SANTOS, 2010). Apesar disso, a qualidade dos serviços oferecidos ainda são considerados falhos e inadequados segundo estudo realizado por LOPES *et al.*, 2004, na Bahia. A acessibilidade às unidades de saúde, a

adequação dos serviços prestados e a cobertura vacinal representam fatores sociais determinantes do adoecimento e do desfecho apresentado pelo paciente: hospitalização, óbito ou cura (LOPES et al., 2004).

Figura 1. Modelo explicativo da diarreia (adaptação de LOPES et al., 2004).

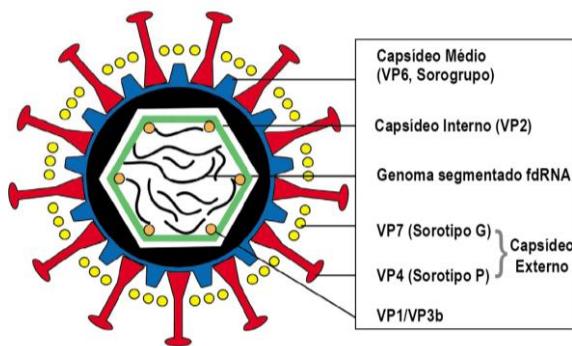


3.2 Diarreia por Rotavírus

O rotavírus (Figura 2) pertence à família *Reoviridae*, gênero *rotavirus*. São classificados em sete grupos: A, B, C, D, E, F, G, sendo o grupo A o de maior

relevância epidemiológica. As partículas são formadas por três camadas proteicas concêntricas. O vírus contém no genoma o RNA de dupla cadeia, que sintetiza proteínas: VP1, VP2, VP3, VP4 e VP7. Os diversos sorotipos são definidos de acordo com as proteínas VP7 (também conhecida como proteína G) e VP4 (também conhecida como proteína P). Mundialmente, os principais sorotipos são: G1P[8], G2P[4], G4P[8] e G9P[8], com destaque para a cepa G1P[8] (BERNSTEIN, 2007; CUNLIFFE *et al.*, 2002).

Figura 2. Rotavírus (adaptação de CUNLIFFE *et al.*, 2002).



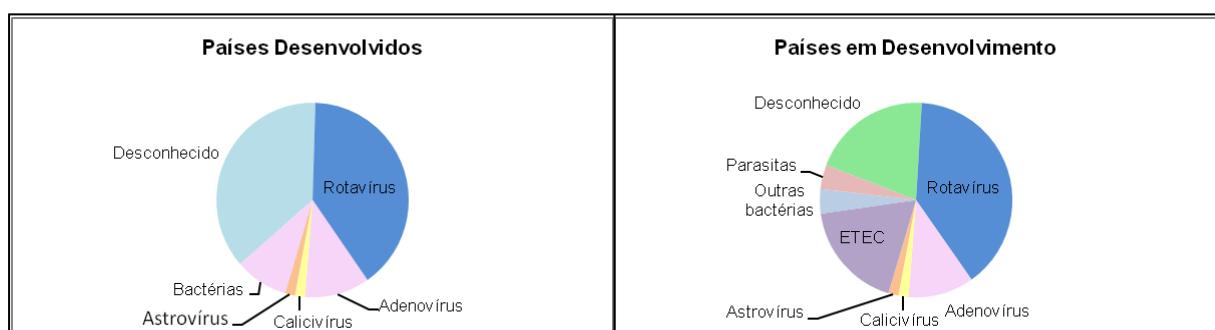
A gastroenterite por rotavírus ocorre, principalmente, na faixa etária entre seis meses e dois anos. O período de incubação é de cerca de dois dias e os sintomas incluem: febre alta, dor abdominal, vômitos e diarreia aquosa. Os dois últimos sintomas duram, em geral, de três a oito dias. Pode haver desidratação e perda de apetite (CDC, 2011).

A transmissão é via fecal-oral, contato interpessoal ou com água, alimentos e objetos contaminados (brinquedos e superfícies) e propagação aérea, via aerossóis. Há presença de alta concentração do vírus causador da doença nas fezes de crianças infectadas (MS, 2012).

Os primeiros achados de rotavírus datam de um estudo realizado por Bishop, em 1973, em Melbourne, Austrália, ao estudar, em microscopia eletrônica, partículas virais a partir de extratos de fezes diarreicas de crianças (BISHOP *et al.*, 1974). No Brasil, a primeira detecção de gastroenterite aguda pelo vírus foi em Belém no ano de 1976 (OLIVEIRA & LINHARES, 1999).

O percentual de diarreia grave na infância causada pelo rotavírus ainda é mais evidente nos países em desenvolvimento (Figura 3) (DE OLIVEIRA *et al.*, 2010; OMS, 2009, AAP, 2009). Provoca mais de 40% das internações relacionadas à diarreia, 100 milhões de episódios diarreicos agudos por ano, que resultam em dois milhões de hospitalizações no mundo e mais de 600.000 óbitos (BERNSTEIN, 2006; PARASHAR *et al.*, 2006). Por tal razão, desde sua descoberta na década de 1970, o rotavírus foi alvo de estudos para o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura (BERNSTEIN, 2006).

Figura 3. Causas de diarreia grave entre crianças e jovens em países desenvolvidos e em desenvolvimento (adaptado de PALLANSH, M.; ROOS, R., 2007).



3.3 Vacina contra Rotavírus

A primeira geração de vacinas contra o vírus, desenvolvida na década de 1980, de origem animal (bovina e símia), não determinou proteção significativa contra os sorotipos mais importantes epidemiologicamente. A segunda geração foi de natureza antigênica polivalente e com rearranjo genético, cujo intuito era ampliar a proteção contra os sorotipos G1 a G4 (MS, 2006).

A primeira vacina licenciada nos Estados Unidos da América (EUA) - Rotashield® (*Whyeth Laboratories*) - em 1998 era de administração oral, com vírus vivos atenuados, tetravalente, rearranjo símio e humano, para ser realizada em esquema de três doses, aos dois, quatro e seis meses de idade. Após uso em cerca

de 600 mil lactentes, teve sua utilização suspensa em julho de 1999, devido ao risco aumentado de intussuscepção intestinal (MS, 2006).

Em fevereiro de 2006 e abril de 2008, duas novas vacinas, a RV5 (Rotateq®) e a RV1 (Rotarix®), foram licenciadas para uso em crianças americanas em esquema de três doses (dois, quatro e seis meses) e duas doses (dois e quatro meses), respectivamente (AAP, 2009).

Em dezembro de 2009, a OMS recomendou a introdução da vacina RV1 ou RV5 no calendário rotineiro de vacinação infantil, globalmente, em especial nos países cujos óbitos por diarreia contabilizam 10% ou mais da mortalidade entre crianças menores de cinco anos. As duas vacinas licenciadas são de vírus vivo atenuado e administração oral: a RV1 (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica), monovalente (GP1A[8]), cepa RIX 4414, de origem humana e a RV5 (Rotatec, Merck & Co. West Point, Estados Unidos), pentavalente (G1, G2, G3, G4 e P[8]), recombinada e de origem bovina (AAP, 2009; MS, 2006; OMS, 2009; PATEL *et al.*, 2011).

Ambas as vacinas são bem toleradas quando aplicadas isoladamente ou coadministradas com outras vacinas na infância. Estudos realizados mostraram que a incidência de irritabilidade, febre, morte ou efeitos adversos sérios foi semelhante para qualquer uma das vacinas e placebo. Foi observado aumento de 3% na incidência de diarreia e vômitos apenas com a RV5, porém os sintomas foram leves e não foi necessário tratamento (AAP, 2009; DENEHHY *et al.*, 2008; RODRIGUEZ *et al.*, 2007).

Devido ao risco aumentado de invaginação intestinal com a Rotashield®, o efeito adverso tem sido cuidadosamente monitorado para as vacinas atualmente em uso. Com o intuito de avaliar segurança e eficácia, foram conduzidos dois ensaios clínicos em larga escala após comercialização das duas vacinas. Não foi detectado risco aumentado nem no ensaio clínico da RV1 nem no da RV5, ambos com 60.000 a 70.000 participantes (OMS, 2011; AAP, 2009). Contudo, em algumas situações, observou-se um pequeno aumento no risco de intussuscepção (1 a 2:10.000 crianças vacinadas) logo após administração da primeira dose, um risco cinco a dez vezes mais baixo em relação ao da Rotashield®. Os benefícios,

entretanto, das vacinas contra diarreia grave, hospitalizações e mortes por rotavírose suplantam o risco mínimo de intussuscepção (OMS, 2011; PATEL *et al.*, 2011).

Excreção de vírus pode ser observada em 9% das crianças que recebem a RV5 e em 25% dos que recebem a RV1 após a primeira dose. Existem alguns casos de transmissão relatados com a RV1, mas, pela própria natureza de vírus vivos atenuados, o fato não foi considerado de risco para a segurança dos usuários da vacina. Nenhum dos casos desenvolveu sintomas de gastroenterite (PHUA *et al.*, 2005; AAP, 2009).

Estudos recentes mostraram eficácia de 98% da RV5 contra gastroenterite grave por rotavírus nos EUA, enquanto que a da RV1, na Europa, foi de 96% e, na América Latina, de 85% (RUIZ-PALACIOS *et al.*, 2006; VESIKARI *et al.*, 2006; VESIKARI *et al.*, 2007). Segundo a OMS, maior eficácia da vacinação contra rotavírus é alcançada em populações com menores taxas de mortalidade em menores de cinco anos (OMS, 2009, WORLD HEALTH STATISTICS, 2009) (Quadro 1).

Quadro 1. Eficácia das vacinas contra o rotavírus por quartil de taxa de mortalidade e país (OMS, 2009)

Estrato de mortalidade	Quartil de mortalidade em < 5 anos	Eficácia	Países onde estudos foram realizados
Alto	75% ou maior	50-64%	Gana, Kenia, Malawi, Mali
Intermediário	Entre 50 e 75%	46-72%	Bangladesh, África do Sul
Baixo	Entre 25 e 50%	72-85%	Vietnã, países das Américas
	25% ou menor	85-100%	Países das Américas, Europa e do Pacífico Oeste

De acordo com as recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP) e OMS, a primeira dose de RV5 ou RV1 deve ser administrada entre 6-15 semanas. A idade máxima para administração da última dose de qualquer das duas vacinas é 32 semanas e o intervalo mínimo entre as doses, de quatro

semanas. Segundo a AAP, a RV1 ou a RV5 são igualmente recomendáveis (AAP, 2009). No Brasil, a primeira dose é feita entre seis e 14 semanas e a segunda, entre 13 e 22 semanas, com intervalo mínimo entre as doses de 30 dias (MS, 2013).

A vacina é contra-indicada em caso de reação alérgica grave (anafilaxia) após uma dose de vacina ou a algum componente da vacina. Se há histórico de anafilaxia ao látex, a RV1 está contra-indicada, pois o mesmo está presente no aplicador oral. O tubo dosador da RV5 não contém látex. Em caso de imunodeficiência, deve-se considerar o custo-benefício da vacina e consultar um especialista em imunologia (AAP, 2009).

Nos EUA, estima-se que o programa de imunização para o rotavírus pode prevenir 13 óbitos, 44.000 hospitalizações, 137.000 visitas a serviços de emergência, 256.000 consultas ambulatoriais e 1.100.000 episódios anuais que requerem apenas cuidados em domicílio em menores de cinco anos. O ponto de equilíbrio (onde despesas se igualam à receita) é de US\$42,00 e US\$12,00 por dose de vacina sob as perspectivas da sociedade e do sistema de saúde, respectivamente. Com o valor, na prática, de US\$62,50 por dose, a vacinação custa US\$138,00 para cada caso evitado, US\$3.024,00 por episódio grave evitado e US\$197.190,00 por vida-ano salva, num total de custo de US\$515.000.000,00 para o sistema de saúde e US\$216.000.000,00 para a sociedade. Assim, apesar da redução de custo na rede de saúde por evitar muitos casos de diarreia em crianças, a vacinação rotineira não representa uma redução de custo na saúde (WIDDOWSON, 2007).

Da mesma forma, os estudos realizados no Brasil por CENTENARI *et al.*, em 2010 e SOÁREZ *et al.*, em 2008, verificaram que a imunização sistemática por rotavírus não seria economicamente favorável. O estudo realizado por CENTENARI *et al.* no Estado de Sergipe demonstrou redução de custos em consultas ambulatoriais e hospitalizações por diarreia, o que não foi, contudo, suficiente para contrapor os gastos com a implementação do programa de vacina contra o rotavírus. O valor da vacina que traria um benefício econômico ao sistema de saúde seria abaixo de US\$2,17 por dose de vacina. O MS compra a vacina, contudo, ao valor de US\$9,18 por dose. O custo da vacina, assim, é maior em relação a quanto se gasta,

no sistema de saúde, com a gastroenterite (US\$ 1.285.707,28 versus US\$ 1.195.912,54).

Todavia, diante dos desfechos negativos em saúde (adoecimentos, internações hospitalares, mortes) evitados pela prevenção da rotavirose, a vacina deve ser considerada eficiente (SOÁREZ *et al.*, 2008; WIDDOWSON *et al.*, 2007). No Brasil e no mundo, a introdução da vacina precisa se basear na premissa que trata-se de um investimento em saúde, e não uma tecnologia em saúde cujo objetivo seja redução de custos (CENTENARI *et al.*, 2010).

3.4 Brasil, Nordeste e Pernambuco

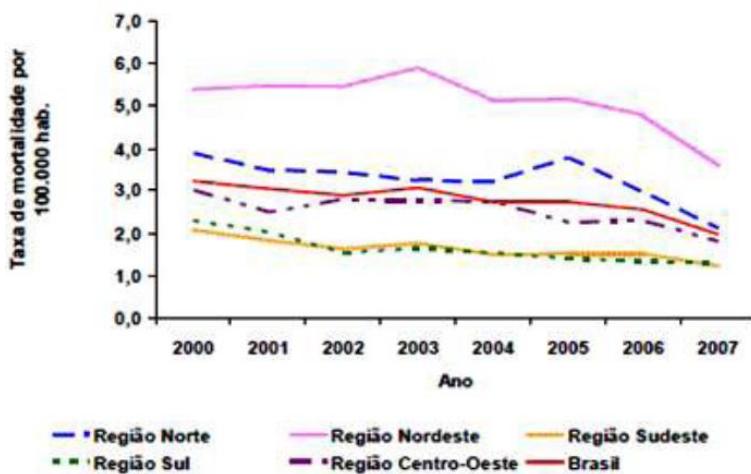
No território brasileiro, estima-se que a taxa média de diarreia em menores de três anos seja de 2,5 episódios por criança ao ano, dentre os quais 10% estão associados ao rotavírus (MS, 2006). Já entre os atendimentos hospitalares por doença diarreica em menores de cinco anos, cerca de 20,6% a 37,6% estão associados à infecção por rotavírus (CARMO, 2006; DO CARMO *et al.*, 2011; PARASHAR *et al.*, 2009). Dados do MS demonstram que a prevalência do vírus entre crianças menores de seis anos varia de 12 a 42% e os quatro sorotipos G (G1, G2, G3 e G4), reconhecidos como de importância epidemiológica universal, circulam no Brasil.

Em março de 2006, foi introduzida no Brasil a RV1. Desde então, poucos trabalhos foram realizados com o intuito de avaliar o impacto da vacinação sistemática contra o rotavírus nos estados brasileiros (DO CARMO *et. al.*, 2011; GURGEL *et al.*, 2011; RISSARDO *et al.*, 2010). Segundo os autores citados, bem como SERGIO & LEON, 2009, a redução na morbimortalidade por diarreia na infância varia de acordo com a região analisada.

O Nordeste é a região com as maiores taxas de mortalidade infantil e internações hospitalares por diarreia no Brasil e que contabiliza 55% dos óbitos pela doença de todo país (MS, 2006) (Figura 4). Apenas em Pernambuco, um dos nove estados do Nordeste, cuja população em 2010 era de 8.796.448 habitantes, ocorreram 109.935 admissões hospitalares e 2.397 óbitos por diarreia de origem

infecciosa presumível em menores de cinco anos entre 2002 e 2010 (DATASUS, 2012; IBGE, 2012).

Figura 4. Taxa de mortalidade por diarreia aguda, por região, Brasil (DATASUS/SVS/MS, 2009).



Um estudo que incluiu 534 amostras fecais de crianças com diarreia, realizado em serviços de emergência em Aracaju, Sergipe, evidenciou redução significativa no número de amostras rotavírus positivas de 24% em 2006 para 9,5% em 2007 e 7,4% em 2008 ($p<0,01$). A gravidade de gastroenterite foi maior na presença do rotavírus ($p<0,01$) e diminuiu ao longo do tempo ($p<0,001$) (GURGEL *et al.*, 2009).

Outro estudo de duas coortes com 250 crianças vacinadas e 250 não-vacinadas contra o rotavírus foi realizado em Aracaju com o intuito de descrever a incidência de diarreia por rotavírus em crianças menores de um ano acompanhadas até os dois anos de vida. Contrariamente ao esperado, a incidência de diarreia por todas as causas foi similar no grupo vacinado e não vacinado, mas a gravidade da diarreia foi menor entre os vacinados. A incidência de rotavirose diminuiu, após a vacina, não apenas no grupo vacinado, mas também entre os não vacinados. O fato pode ser explicado pela diminuição da transmissão viral e, pois, redução do número de suscetíveis que entram em contato com o vírus (VIEIRA *et al.*, 2011).

Para a realização da presente pesquisa, levou-se em consideração o fato de não haver estudos prévios no Estado de Pernambuco sobre a efetividade da

vacina contra o rotavírus após sua introdução no calendário de vacinação infantil pelo Ministério da Saúde em 2006. Não se conhecia, até então, quantas internações e óbitos por diarreia deixaram de ocorrer após o uso sistemático da vacina, se houve declínio percentual no número absoluto e nas taxas de internação e mortalidade nos menores de cinco anos em Pernambuco e, dentro do Estado, quais as áreas onde a vacina está sendo mais ou menos efetiva.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Verificar a hospitalização e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos, antes e após a introdução da vacina contra o rotavírus em Pernambuco e suas mesorregiões no período entre 2002 e 2010, analisando a tendência temporal de internações e óbitos.

3.2 Específicos

- Mapear a ocorrência de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos por município de Pernambuco antes (2002- 2005) e após (2007-2010) a introdução da vacina contra rotavírus no Estado no calendário de imunização infantil.

- Comparar as taxas de internação e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos por faixa etária e mesorregião de Pernambuco nos períodos pré e pós-implantação da vacina contra rotavírus no Estado (2002- 2005) (2007-2010).

- Analisar a tendência temporal de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos por faixa etária e mesorregiões de Pernambuco entre 2002 e 2010.

5 MÉTODOS

5.1 Desenho e área de estudo

Realizou-se estudo ecológico de série temporal para descrição e análise de admissões hospitalares e mortes por diarreia em menores de cinco anos em Pernambuco. Esta unidade federativa representa um dos 27 estados do Brasil, país da América Latina que ocupa a 84^a posição entre 187 países no IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) de 2011, cujo valor foi de 0,718, considerado médio. É um dos nove estados do Nordeste, região com as maiores taxas de mortalidade infantil e internações hospitalares por diarreia do Brasil e que contabiliza 55% dos óbitos pela doença ocorrida no país (MS, 2006). Apenas em Pernambuco, cuja população em 2010 era de 8.796.448 habitantes, ocorreram 109.935 admissões hospitalares e 2.397 óbitos por diarreia de origem infecciosa presumível em menores de cinco anos entre os anos de 2002 e 2010 (DATASUS, 2012; IBGE, 2012).

Para maior detalhamento da pesquisa, foi estudado todo o território do Estado e suas mesorregiões, que representam subdivisões do Estado em grupos de municípios de uma área geográfica com similaridades econômicas e sociais. Pernambuco é formado por cinco mesorregiões: Região Metropolitana do Recife, Mata, Agreste, Sertão Pernambucano e Sertão do São Francisco. Pelas semelhanças sociodemográficas entre as duas últimas, essas foram agrupadas na mesorregião denominada Sertão.

5.2 População de estudo

Foram incluídos no estudo todos os casos de crianças menores de cinco anos internados na rede SUS e os óbitos por diarreia. Foram selecionados como casos de diarreia o diagnóstico principal de internação e causa básica de óbito compreendidos os com CID-10 entre A00 e A09 da CID-10 (Classificação

Internacional de Doenças, 10^a edição), ocorridos em residentes de Pernambuco entre os anos de 2002 e 2010.

5.3 Definição e categorização das variáveis

As variáveis estudadas encontram-se no quadro 2.

Quadro 2. Variáveis estudadas e suas definições operacionais.

Variáveis	Definições operacionais
Internações por diarreia	Admissões hospitalares na rede do SUS referente à quantidade de Autorizações de Internamento Hospitalar (AIHs) pagas no período, cuja causa principal de internação foi diarreia (CID 10 A00 a A09) em menores de cinco anos residentes em Pernambuco, segundo o banco de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH).
Óbitos por diarreia	Óbitos com causa básica por diarreia (CID 10 A00 a A09) em menores de cinco anos residentes em Pernambuco, segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).
Ano de ocorrência	Os anos de 2002 a 2010, conforme informado pela unidade hospitalar de internação ao SIH ou constante na declaração de óbito.
Ano-mês	Os 12 meses dos anos de 2002 a 2010, conforme informado pela unidade hospitalar ao SIH ou constante na declaração de óbito.
Faixa etária	Foram estudadas as faixas etárias categorizadas em: a) Menor de 1 ano: do nascimento até 11meses e 29 dias; b) 1 a 4 anos: de um ano completo a quatro anos, 11 meses e 29 dias; c) Menor de 5 anos: do nascimento a quatro anos, 11 meses e 29 dias.
Município de residência	Os 185 municípios de Pernambuco, conforme informado pela unidade hospitalar ao SIH ou constante na declaração de óbito.
Mesorregião de residência	Subdivisões do Estado de Pernambuco, que congrega municípios de uma área geográfica com similaridades econômicas e sociais (IBGE, 2010). Pernambuco é formado por: 1) Região Metropolitana do Recife; 2) Mata Pernambucana;

	3) Agreste Pernambucano; 4) Sertão, constituído pelo Sertão Pernambucano e Sertão do São Francisco. Devido às semelhantes características demográficas, os dois Sertões foram estudados como uma única unidade.
Cobertura vacinal	Proporção de crianças menores de um ano que receberam o esquema completo de vacinação contra rotavírus em relação à população de nascidos vivos. O esquema completo de vacinação para rotavírus corresponde à aplicação de duas doses da vacina, conforme recomendado pelo Programa Nacional de Imunização.

5.4 Fonte e coleta de dados

Os sistemas de informações hospitalares (SIH) e sobre mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde e dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis ao público por meio dos sites do www.datasus.gov.br e www.ibge.com.br, constituíram a fonte dos dados utilizados para realização do estudo. Os bancos de dados do SIH e SIM foram obtidos no site do Datasus conforme os passos seguidos nas figuras 5 e 6. Para obtenção dos dados das internações, foi realizado o *download* dos arquivos “RD” (forma reduzida dos bancos de internações sem identificação dos pacientes) do tipo “dbc” (forma compactada de arquivos “dbf”), mediante o “Serviço de Transfência de Arquivos” (Figuras 5 e 6). Os dados do SIM, da mesma forma, foram obtidos de arquivos sem identificação de pacientes e compactados (“dbc”), a partir do “Serviço de Transferência de Arquivos” do site do DATASUS (Figura 6). Para seleção dos dados estudados do SIH e SIM utilizou-se o programa Tabwin versão 32. As tabulações realizadas nesse programa foram copiadas em planilhas do Excel 2007 para posterior análise (Figura 7). Também foram utilizados dados de cobertura vacinal pela vacina do rotavírus, fornecidos pela Secretaria Estadual de Pernambuco.

Entre 2002 e 2010, ocorreram 4.785.625 internações e 479.508 óbitos em Pernambuco, dentre os quais 665.920 internações e 31.466 óbitos ocorreram em menores de cinco anos por todas as causas. O número de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos que residiam no Estado representaram 108.232

e 2.398 casos, respectivamente. Após a exclusão das ocorrências de 2006, obteve-se 96.126 internações e 2.131 óbitos pela doença em Pernambuco (Figura 8).

Figura 5. Passo a passo para coleta de dados do SIH.

The screenshot shows the DATASUS section of the DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS website. The left sidebar includes links for O DATASUS, Informações de Saúde (TABNET), Informações Financeiras, Sistemas e Aplicativos, Políticas, Publicações, Serviços (with Transferência de Arquivos highlighted), Capacitação, Catálogo, Fórum de Debates, FORMSUS, and RNIS. A red dotted circle labeled 'I' highlights the 'Transferência de Arquivos' link. A red dotted circle labeled 'II' highlights the 'Arquivos de Dados' button in the top navigation bar. Below the sidebar, a counter shows 'Nº de acessos' with the sequence 9 7 8 9 1 8 6. The main content area displays a breadcrumb path: Início > Serviços > Transferência de Arquivos > Arquivos de Dados. It lists several data sets: MS-BBS, CID-10, Tabelas de unidades territoriais, SIHSUS, SIHSUS Reduzida (highlighted with a red dotted circle labeled 'III'), and SIASUS. At the bottom, there's a table for 'Arquivos para Downloads' with columns for Mes/Ano, Arquivo, and Data Últ. Atualização, showing entries from 1/02 to 12/02 with download links.

The screenshot shows the 'SIHSUS Reduzida' download page. It features a table with columns for Arquivos para Downloads, Mes/Ano, Arquivo, and Data Últ. Atualização. The table lists monthly files from January to December 2012, each with a download link. A large red dotted circle labeled 'IV' is drawn around the 'Download' text at the bottom right of the table.

Figura 6. Passo a passo para coleta de dados do SIM.

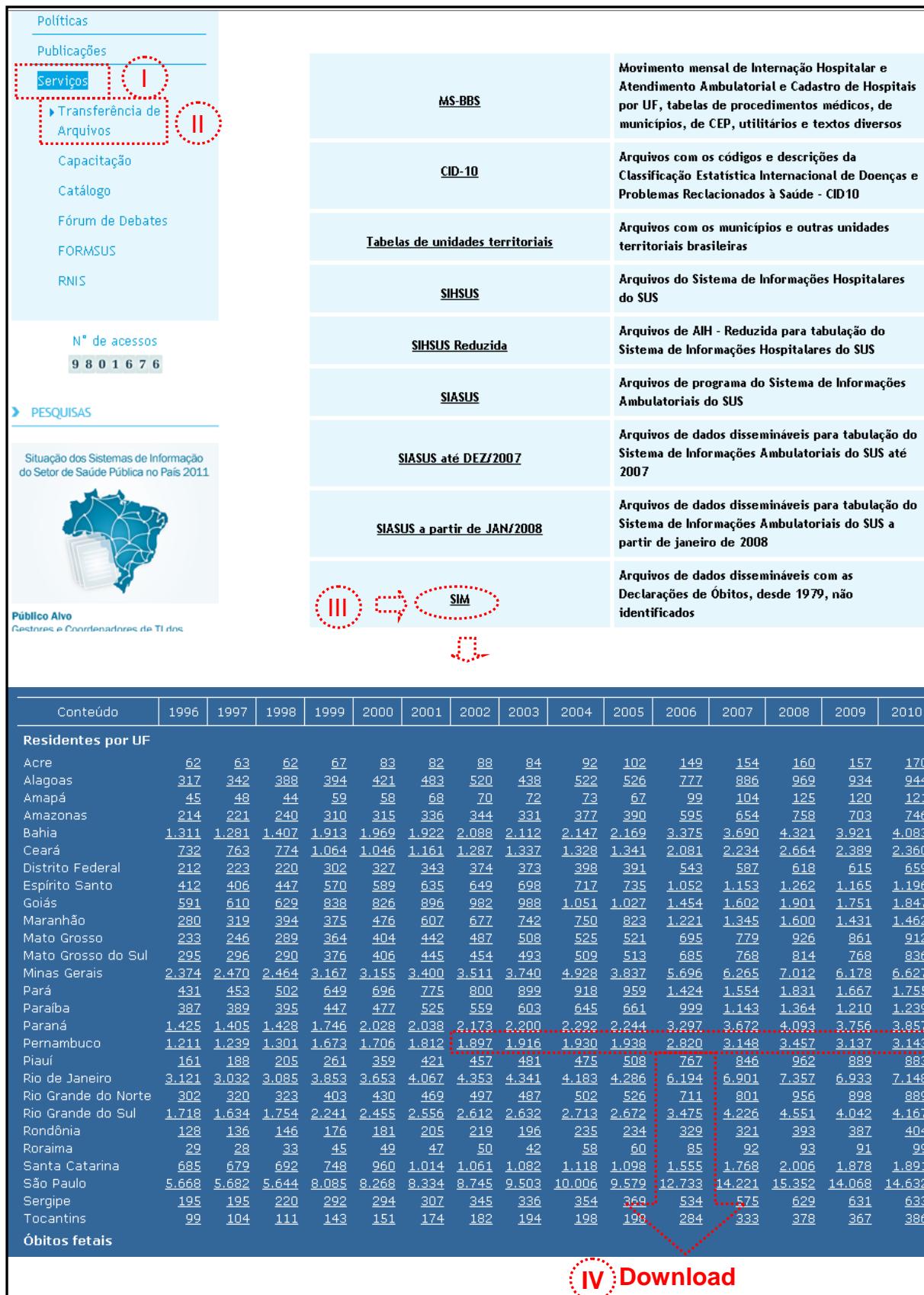


Figura 7. Execução de tabulações no Tabwin 32

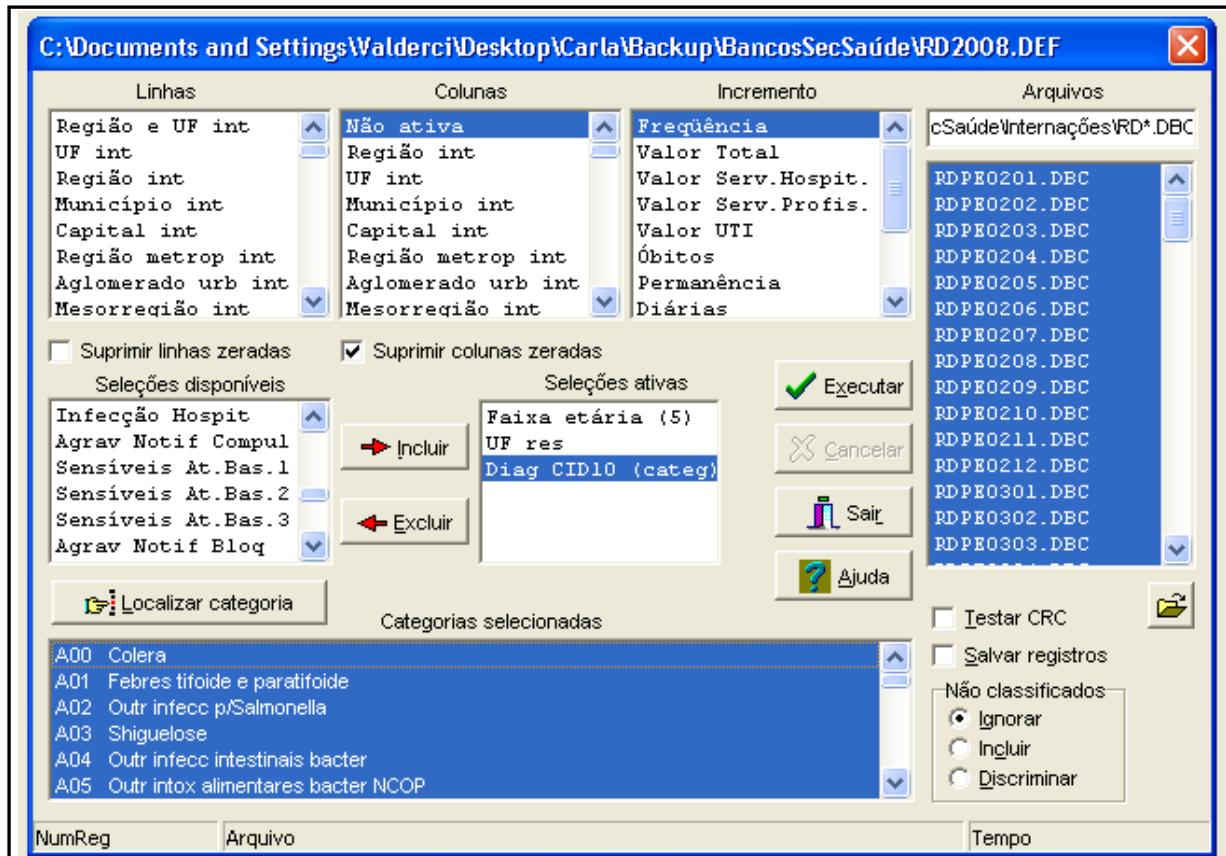
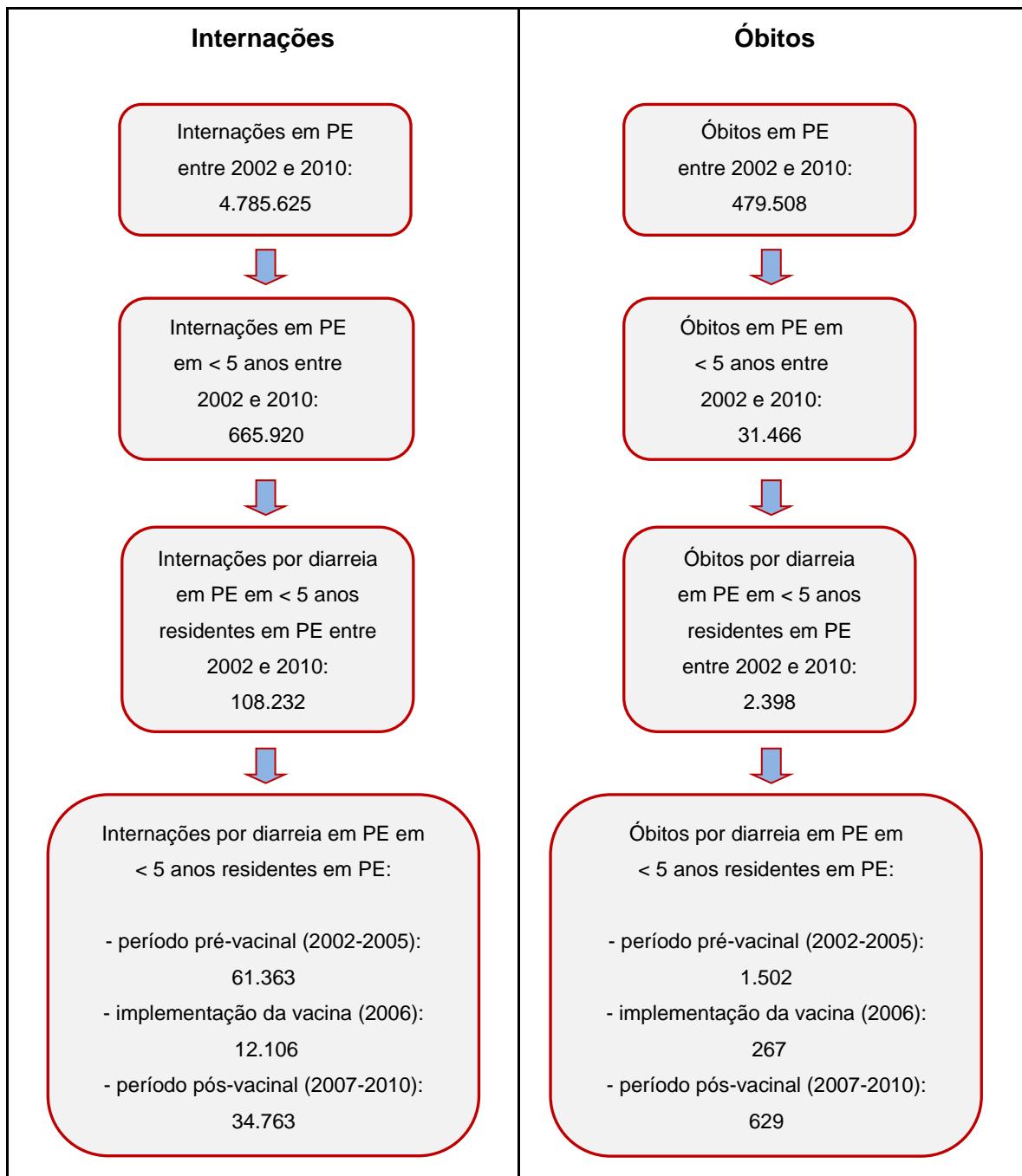


Figura 8. Fluxograma para seleção das internações e óbitos estudados.



5.5 Análise dos dados

A cobertura vacinal de 2002 a 2010 para menores de um ano em Pernambuco foi obtida a partir de dados do Programa Estadual de Imunização da

Secretaria de Saúde de Pernambuco. Apenas a população que recebeu as duas doses da vacina contra rotavírus foi considerada no percentual de cobertura vacinal, já que o Ministério da Saúde só considera "imune" os que receberam todas as doses recomendadas.

Dados sobre faixa etária, mesorregião de residência, ano, mês-ano, número admissões hospitalares e óbitos no período estudado foram coletados e analisados a partir de tabulações executadas no programa Tabwin32 e reorganizadas no programa Excel 2007. Foram calculadas taxas de internação e mortalidade. O cálculo das taxas foi realizado pela razão entre o número de internações ou óbitos por diarreia e a população da faixa etária estudada segundo dados do IBGE para o período considerado. Calculou-se o intervalo de confiança (IC 95%) para razão de taxas pelo programa Epidat 3.1. Diante da subnotificação de nascidos vivos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), principalmente fora da RMR, optou-se por utilizar a população menor de cinco anos como denominador no cálculo das taxas.

Realizou-se uma análise de série temporal interrompida. O ano de introdução da vacina em Pernambuco, 2006, não foi incluído na análise comparativa dos períodos pré (2002-2005) e pós-vacinal (2007-2010) porque representou um ano de adaptação dos municípios ao novo calendário vacinal. Em 2006, a cobertura vacinal do Estado foi baixa e variou muito entre os municípios. Por exemplo, em 2006, a cobertura para o rotavírus no município de Lajedo foi de 10,56%, já em Terra Nova foi de 77,46%. Assim, 2006, para fins de análise estatística, não representa bem um ano nem pré nem pós-vacina.

Na elaboração da série temporal, utilizou-se um modelo de regressão linear generalizado adequado aos dados mensais da série, assumindo que os óbitos e admissões hospitalares apresentassem uma distribuição de Poisson. O número absoluto mensal de internações e óbitos por diarreia foi usado até o ano de 2005 para se obter a tendência das ocorrências pré-vacinação, ajustando-se o modelo para sazonalidade e, a partir de então, estimar o número de eventos entre 2007 e 2010. A seguir, foram comparados o número absoluto de ocorrências esperadas e o de ocorrências observadas para os anos de 2007 a 2010. Utilizou-se intervalo de confiança de 95% no modelo de série temporal, realizado no SPSS versão 17.

As taxas de internações hospitalares e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos antes (2002 a 2005) e após (2007-2010) a introdução da

vacina foram comparadas. Para o cálculo percentual de declínio de mortalidade e admissões hospitalares, primeiro obteve-se a média de cada quadriênio e, então, dividiu-se a média pós-vacinação pela pré-vacinação. Utilizou-se o intervalo de confiança de 95% para as razões de taxas, calculado no EPI-DAT3.1.

5.6 Limitações Metodológicas

As informações contidas em bancos de dados secundários utilizados podem conter erros ou estarem incompletas pela subnotificação de eventos. Apesar disso, segundo o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde do MS, a cobertura do SIM vem apresentando melhora progressiva em Pernambuco e, a partir do ano de 2002, esteve sempre acima de 85% (MS, 2009). O SIH cobre toda a população usuária do SUS que não têm acesso à rede privada, que corresponde a mais de 85% da população em todos os anos compreendidos entre 2002 e 2010, segundo dados do IBGE/Diretoria de Pesquisas/Departamento de População e Indicadores (IBGE, 2012). Além disso, como o SIH é vinculado ao pagamento da internação do MS ao hospital, a possibilidade de sub-registro de internações no sistema é mínima.

Por ser um estudo ecológico, pode-se fazer associações inadequadas sobre características individuais e populacionais. Para minimizar essa possibilidade, deve-se atentar para não serem feitas inferências causais sobre o indivíduo com base na observação de agregados.

Deve-se atentar também para o fato de não se poder afirmar que variações na mortalidade e internações hospitalares sejam, necessariamente, resultantes, apenas, da introdução da vacina contra rotavírus no calendário vacinal. Tentou-se minimizar a influência de outros fatores a partir do desenvolvimento de um modelo estatístico de série temporal que predizia a morbimortalidade dos anos subsequentes, caso se mantivesse o padrão de melhoria progressiva da qualidade de vida da população, sem a introdução do novo fator, a vacina contra o rotavírus.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi realizado com dados publicamente disponíveis nos sites do Datasus e IBGE, que não contém a identidade de indivíduos. Assim, para o Ministério da Saúde brasileiro e para o *Centers for Disease Control and Prevention human offices* não foi necessária a submissão em Comitê de Ética em Pesquisa. Este estudo não apresentou conflitos de interesse.

7 RESULTADO

ARTIGO

Formatado conforme as recomendações da revista Cadernos de Saúde Pública.

Hospitalizações e Mortalidade por Diarreia em Pernambuco, antes e após Introdução da Vacina contra Rotavírus: Análise de Série Temporal (2002-2010).

Carla Montenegro Dias¹; Maria José Bezerra Guimarães²; Manoel Raimundo de Sena Júnior³, Vera Magalhães⁴

¹ Mestranda em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Médica pediatra da UFPE – Recife (PE), Brasil

² Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde; Pesquisadora da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) – Recife (PE), Brasil

³ Doutor em Engenharia Elétrica pelo DECOM-FEEC-UNICAMP; Professor Adjunto do Departamento de Estatística pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil

⁴ Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP; Professora titular do Departamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS :

Carla Montenegro Dias

Rua Padre Carapuceiro, 825. Boa Viagem

51020-280 Recife – PE

Tel: 81 96358011

E-mail: carla.montenegro@uol.com.br

RESUMO

A causa mais comum de diarreia grave em menores de cinco anos é o rotavírus. A vacina contra o vírus foi introduzida no Brasil em 2006. Faltam estudos em Pernambuco que avaliem a morbimortalidade por diarreia antes e após a vacinação contra o rotavírus. A presente pesquisa tem por objetivo avaliar hospitalizações e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos, antes e após a implementação da vacina no Estado e suas mesorregiões entre 2002 e 2010. Dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foram analisados em uma série temporal interrompida. Taxas de hospitalização e mortalidade nos anos após implementação da vacina (2007-2010) foram comparadas com taxas estimadas calculadas de anos pré-vacinação (2002-2005). Houve importante redução do número e das taxas de hospitalização e mortalidade por diarreia em todas as mesorregiões e faixas etárias estudadas e 26.600 internações e 873 óbitos deixaram de ocorrer no Estado após uso sistemático da vacina. A redução das internações e óbitos foram mais evidentes em menores de um ano.

Palavras chave: Diarreia, estudos ecológicos, rotavirus.

ABSTRACT

The most common cause of the grave form of diarrhea in children under five is rotavirus. The vaccine was introduced in Brazil's childhood immunization schedule in 2006. There is a lack of studies in Pernambuco that evaluate morbidity and mortality due to diarrhea before and after rotavirus vaccination. This study aims to evaluate the admissions and mortality due to diarrhea in children under five in Pernambuco and its regions from 2002 to 2010. Data from the Hospital Information System (SIH) Mortality Information System (SIM) were analyzed in an interrupted time-series analysis. Admission and mortality rates from years after rotavirus vaccination (2007–2009) were compared to expected rates calculated from pre-vaccine years (2002–2005). There was a significant reduction in admissions and mortality rates due to diarrhea in all studied ages in Pernambuco and its regions. A total of 26,600 admissions and 873 deaths in under five no longer occurred. The decline in hospital admissions and deaths were more evident in under one year old.

Key-words: Diarrhea, ecological studies, rotavirus.

RESUMO

La causa más común de diarrea severa en niños menores de cinco años es el rotavirus. La vacuna fue introducida en Brasil en 2006. Faltan estudios en Pernambuco para evaluar la morbilidad y mortalidad por diarrea antes y después de la vacunación contra el rotavirus. Este estudio tiene como objetivo evaluar las hospitalizaciones y la mortalidad por diarrea en niños menores de cinco años antes y después de la aplicación de la vacuna en el Estado y sus regiones entre 2002 y 2010. Los datos del Sistema de Información Hospitalaria (SIH) y Sistema de Información sobre Mortalidad (SIM) fueron analizados en una serie temporal interrumpida. Las tasas de hospitalización y mortalidad en los años posteriores a la aplicación de la vacuna (2007-2010) fueron comparadas con las tasas estimadas calculadas a partir de años previos a la vacunación (2002-2005). Ocurrió una reducción significativa en el número y em las tasas de hospitalización y mortalidad por diarrea en todos los grupos de edad estudiados en Pernambuco e sus regiones después del uso sistemático de la vacuna. Um total de 26.600 hospitalizaciones y 873 muertes dejaron de ocurrir en el Estado. La reducción en las hospitalizaciones y las muertes fueron más evidentes en los niños menores de un año.

Palavras-chave: Diarrea, estudios ecológicos, rotavirus,

INTRODUÇÃO

Apesar de haver uma tendência mundial de redução da mortalidade por diarreia no mundo, a doença ainda determina mais óbitos em menores de cinco anos do que aids, malária e sarampo conjuntamente^{1, 2, 3}. No Brasil, a morbidade e mortalidade por diarreia seguem a tendência mundial decrescente⁴.

Em menores de cinco anos, a causa mais comum de diarreia grave é o rotavírus. A principal estratégia de combate ao rotavírus é por meio da vacina, introduzida no calendário de imunização infantil no Brasil em março de 2006 com a vacina monovalente de vírus vivos atenuados contra a cepa G1P[8]. Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a recomendar a vacinação contra rotavírus para todos os países⁵.

Pesquisas recentes demonstram que, globalmente, o decréscimo na morbimortalidade por diarreia após o uso da vacina varia segundo a localidade, a faixa etária e o desfecho avaliado (internamento hospitalar ou óbito)^{6,7, 8, 9}. No Brasil, poucos estudos foram realizados até hoje com o intuito de avaliar a efetividade da vacina, após seu uso em massa na população do país^{6, 7, 9}. Do Carmo et al. (2011) observaram⁶, da mesma forma que Gurgel et al. (2011)⁹, declínio na média de mortalidade por diarreia em menores de cinco anos no Brasil nos anos subsequentes à introdução da vacina, mas não detectaram redução significativa na taxa de mortalidade do Nordeste, Sul e Sudeste nem na média de admissões hospitalares pela doença em menores de cinco anos. Foi observada redução significativa na taxa de admissões hospitalares por diarreia em menores de um ano no Estado do Paraná¹⁰ e na taxa de mortalidade em algumas regiões do Brasil⁶.

Estudo realizado em Sergipe (Nordeste do Brasil) mostrou redução importante na frequência de gastroenterite por rotavírus após a introdução da vacina, mas não foi avaliado o quanto a vacina contribuiu para os resultados obtidos, pois já se esperava certa redução na frequência de rotaviroses pela melhoria do esgotamento sanitário e abastecimento de água na região⁷.

Para a maioria dos estados brasileiros, inclusive Pernambuco, não há estudos de base populacional que avaliem a efetividade da vacina antes e após seu uso sistemático. Não se sabe se houve declínio nas taxas de internações hospitalares e de mortalidade nem quantos óbitos e admissões em hospitais deixaram de acontecer após a introdução da vacina. O presente estudo se propõe a verificar a hospitalização e mortalidade por diarreia em

menores de cinco anos, antes e após a introdução da vacina contra o rotavírus em Pernambuco e suas mesorregiões.

MÉTODOS

Desenho e área de estudo

Realizou-se estudo de série temporal para descrição e análise de admissões hospitalares e óbitos por diarreia em menores de cinco anos em Pernambuco (PE), um dos 27 estados do Brasil, país que ocupa a 84^a posição entre 187 países no IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) de 2011, com valor de 0,718, considerado médio. Pernambuco é um dos nove estados do Nordeste, região brasileira com as maiores taxas de mortalidade infantil e internações hospitalares por diarreia e contabiliza 55% dos óbitos pela doença de todo país ¹¹. Apenas nesse Estado, com população de 8.796.448 habitantes em 2010 ¹², ocorreram 109.935 internações hospitalares e 2.397 óbitos por diarreia de origem infecciosa presumível em menores de cinco anos entre os anos de 2002 e 2010 ¹³.

Foi estudado todo o território do Estado e suas mesorregiões, que representam subdivisões que agregam municípios de uma área geográfica com similaridades econômicas e sociais. Pernambuco é formado por cinco mesorregiões: Região Metropolitana do Recife, Mata, Agreste, Sertão Pernambucano e Sertão do São Francisco. Pelas semelhanças sociodemográficas e para fins do estudo, as duas últimas foram agrupadas em Sertão.

População e variáveis do estudo

Entre 2002 e 2010, ocorreram 4.785.625 internações e 479.508 óbitos em Pernambuco, dentre os quais 665.920 internações e 31.466 óbitos ocorreram em menores de cinco anos por todas as causas. Os casos de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos que residiam no Estado representaram 108.232 e 2.398, respectivamente. Foram selecionados os casos de diarreia com diagnóstico principal de internação e causa básica de óbito com CID-10 entre A00 e A09. Além da internação e óbito por diarreia, foram incluídas no estudo as variáveis: ano e mês-ano de ocorrência, faixa etária, município e mesorregião de residência e cobertura vacinal contra o rotavírus.

Fonte e coleta de dados

Os sistemas oficiais de informação de internações hospitalares (SIH) e sobre mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde e dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis ao público por meio dos sites do www.datasus.gov.br¹² e www.ibge.com.br¹³ constituíram a fonte dos dados obtidos na realização do estudo. Os bancos de dados do SIH e SIM foram obtidos sem a identificação dos casos no *site* do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Para obtenção dos dados das internações, foi realizado o download dos arquivos “RD” (forma reduzida sem dados de identificação dos pacientes) do tipo “dbc” (forma compactada de arquivos “dbf”), através do “Serviço de Transfência de Arquivos”. Os dados coletados do SIM e SIH foram obtidos e analisados através de tabulações executadas com as variáveis selecionadas para o estudo através do programa Tabwin versão 32. As tabulações foram copiadas para planilhas do Excel 2007 para posterior análise. Também foram utilizados dados de cobertura da vacina contra o rotavírus fornecida pela Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco.

Análise dos dados

A cobertura vacinal de 2002 a 2010 para menores de um ano em Pernambuco foi obtida a partir de dados do Programa Estadual de Imunização da Secretaria de Saúde de Pernambuco. Apenas a população que recebeu as duas doses da vacina contra rotavírus foi considerada no percentual de cobertura vacinal, já que o Ministério da Saúde só considera “imune” os que receberam todas as doses recomendadas.

Dados sobre faixa etária, mesorregião de residência, ano, mês-ano, número admissões hospitalares e óbitos no período estudado foram coletados e analisados a partir de tabulações executadas no programa Tabwin32 e reorganizadas no programa Excel 2007. Foram calculadas taxas de internação e mortalidade. O cálculo das taxas foi realizado pela razão entre o número de internações ou óbitos por diarreia e a população da faixa etária estudada segundo dados do IBGE para o período considerado. Calculou-se o intervalo de confiança (IC 95%) para razão de taxas pelo programa Epidat 3.1. Diante da subnotificação de nascidos vivos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC),

principalmente fora da RMR, optou-se por utilizar a população menor de cinco anos como denominador no cálculo das taxas.

Realizou-se uma análise de série temporal interrompida. O ano de introdução da vacina em Pernambuco, 2006, não foi incluído na análise comparativa dos períodos pré (2002-2005) e pós-vacinal (2007-2010) porque representou um ano de adaptação dos municípios ao novo calendário vacinal. Em 2006, a cobertura vacinal do Estado foi baixa e variou muito entre os municípios (10,56% a 77,46%). Assim, 2006, para fins de análise estatística, não representa bem um ano nem pré nem pós-vacina.

Na elaboração da série temporal, utilizou-se um modelo de regressão linear generalizado adequado aos dados mensais da série, assumindo que os óbitos e admissões hospitalares apresentassem uma distribuição de Poisson. O número absoluto mensal de internações e óbitos por diarreia foi usado até o ano de 2005 para se obter a tendência das ocorrências pré-vacinação, ajustando-se o modelo para sazonalidade e, a partir de então, estimar o número de eventos entre 2007 e 2010. A seguir, foram comparados o número absoluto de ocorrências esperadas e o de ocorrências observadas para os anos de 2007 a 2010. Utilizou-se intervalo de confiança de 95% no modelo de série temporal, realizado no SPSS versão 17.

As taxas de internações hospitalares e mortalidade por diarreia em menores de cinco anos antes (2002 a 2005) e após (2007-2010) a introdução da vacina foram comparadas. Para o cálculo percentual de declínio de mortalidade e admissões hospitalares, primeiro obteve-se a média de cada quadriênio e, então, dividiu-se a média pós-vacinação pela pré-vacinação. Utilizou-se o intervalo de confiança de 95% para as razões de taxas, calculado no EPI DAT3.1.

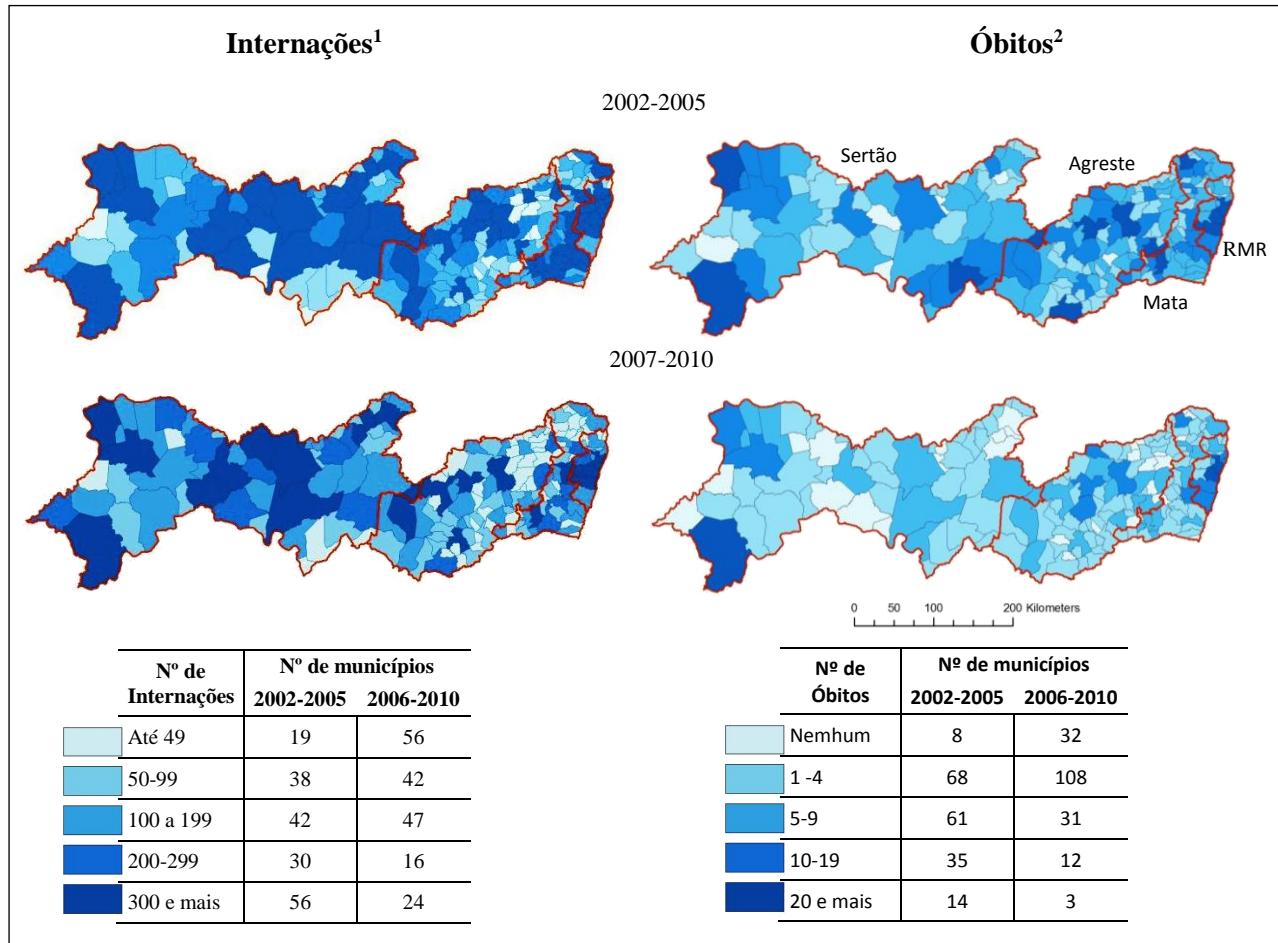
Considerações Éticas

O presente estudo foi realizado obtendo-se dados publicamente disponíveis nos sites do Datasus e IBGE, que não contém a identificação de indivíduos. Assim para o Ministério da Saúde brasileiro e o *Centers for Disease Control and Prevention human offices* foi necessária submissão em Comitê de Ética em Pesquisa. Este estudo não apresentou conflitos de interesse.

RESULTADOS

No ano de implementação da vacina contra rotavírus, 2006, a cobertura vacinal foi baixa em todas as mesorregiões em relação à meta preconizada pelo Ministério da Saúde (90%) e variou entre 40,2% (Mata) e 47,6% (Sertão). Apenas em 2009, todas as mesorregiões tiveram cobertura superior a 90% e, em 2010, houve uma queda da cobertura nas mesorregiões da Mata (83,7%), Agreste (88,9%) e Sertão (83,1%).

Figura 1: Número de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos por município. Pernambuco, 2002-2005 e 2007-2010.



¹Estratos de municípios com maior (azul escuro) e menor número de internações no período pré-vacinal (2002-2005) e pós-vacinal (2006-2010).

²Estratos de municípios com maior (azul escuro) e menor número de óbitos no período pré-vacinal (2002-2005) e pós-vacinal (2006-2010).

A distribuição cartográfica do número de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos mostra, entre 2002 e 2010, a redução do número de municípios nos estratos com maior ocorrência desses eventos, em relação aos anos pré-implantação da vacina (Figura 1).

Houve redução significativa nas internações hospitalares e óbitos em todas as faixas etárias estudadas e em todas as mesorregiões de Pernambuco, com exceção dos óbitos ocorridos entre um e quatro anos na Mata e RMR (Tabela 1).

As taxas de internação e óbito em menores de um ano foram pelo menos 50% inferiores no período pós-vacinal em comparação com o pré-vacinal em todas as mesorregiões do Estado. Na faixa de um a quatro anos, a queda na taxa de internações variou de 4% (Sertão) a 42% (Mata), enquanto que, na de mortalidade, a variação foi de 16% (RMR) a 38%

(Agreste). Nos menores de cinco anos, a redução nas taxas de internações variou entre 26% (Agreste) e 53% (Mata) e entre 47% (Mata) a 58% (Agreste) (Tabela 1).

Tabela 1. Razão entre taxas de internação e óbito por diarréia do período pós-vacinal e pré-vacinal por faixa etária e mesorregião. Pernambuco, 2002-2005 e 2007-2010.

Mesorregião	Faixa etária	Internações				Óbitos			
		Taxa ¹		Razão de taxa ²	IC (95%)	Taxa ¹		Razão de taxa ²	IC (95%)
		2002-2005	2007-2010			2002-2005	2007-2010		
RMR ³	< 1 ano	2,48	1,19	0,48	0,46 - 0,50	0,08	0,03	0,45	0,35 - 0,60
	1 a 4	0,66	0,49	0,73	0,71 - 0,76	0,005	0,004	0,84	0,56 - 1,13
	total	1,03	0,62	0,61	0,59 - 0,63	0,02	0,01	0,53	0,43 - 0,97
Mata	< 1 ano	5,73	1,95	0,34	0,32 - 0,36	0,31	0,12	0,39	0,32 - 0,50
	1 a 4	1,55	0,91	0,58	0,56 - 0,60	0,009	0,007	0,80	0,48 - 1,34
	total	2,38	1,11	0,47	0,45 - 0,48	0,07	0,03	0,43	0,36 - 0,54
Agreste	< 1 ano	4,33	1,72	0,40	0,38 - 0,42	0,25	0,11	0,44	0,37 - 0,53
	1 a 4	0,92	0,69	0,76	0,73 - 0,79	0,009	0,005	0,62	0,42 - 0,96
	total	1,60	0,90	0,56	0,55 - 0,58	0,07	0,03	0,43	0,36 - 0,54
Sertão	< 1 ano	8,17	4,11	0,50	0,49 - 0,42	0,28	0,11	0,38	0,35 - 0,60
	1 a 4	2,24	2,14	0,96	0,93 - 0,79	0,007	0,006	0,83	0,51 - 0,53
	total	3,42	2,53	0,74	0,72 - 0,75	0,06	0,03	0,42	0,36 - 0,51
Pernambuco (total)	< 1 ano	4,57	2,05	0,45	0,44 - 0,46	0,20	0,08	0,42	0,38 - 0,47
	1 a 4	1,18	0,95	0,80	0,79 - 0,82	0,007	0,005	0,76	0,62 - 0,96
	total	1,85	1,16	0,63	0,62 - 0,63	0,05	0,02	0,46	0,42 - 0,51

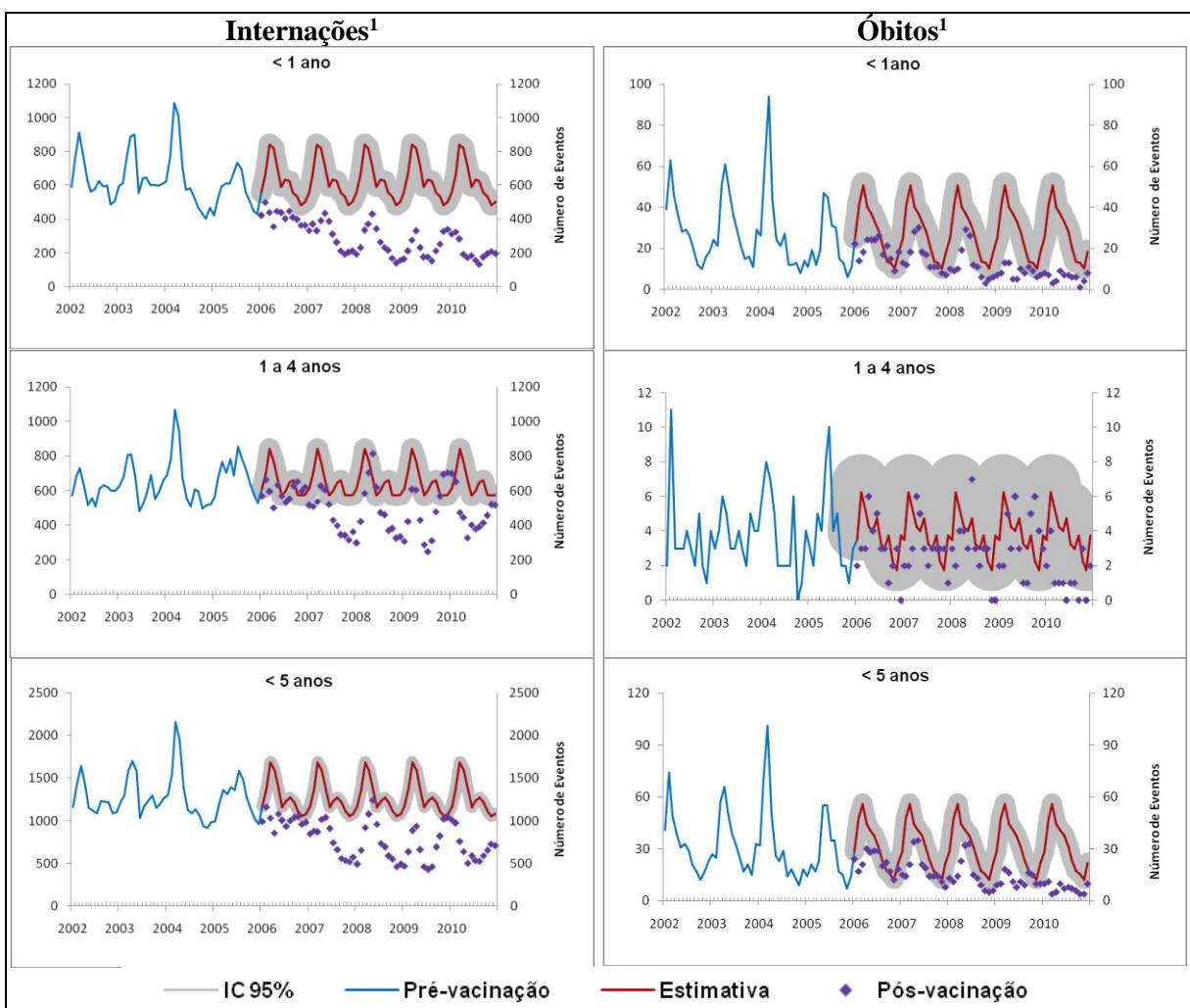
¹Taxa = número de eventos por mil habitantes

²Razão de Taxa = Taxa pós-vacinal (2007-2010)/Taxa pré-vacinal (2002-2005)

³Região Metropolitana do Recife

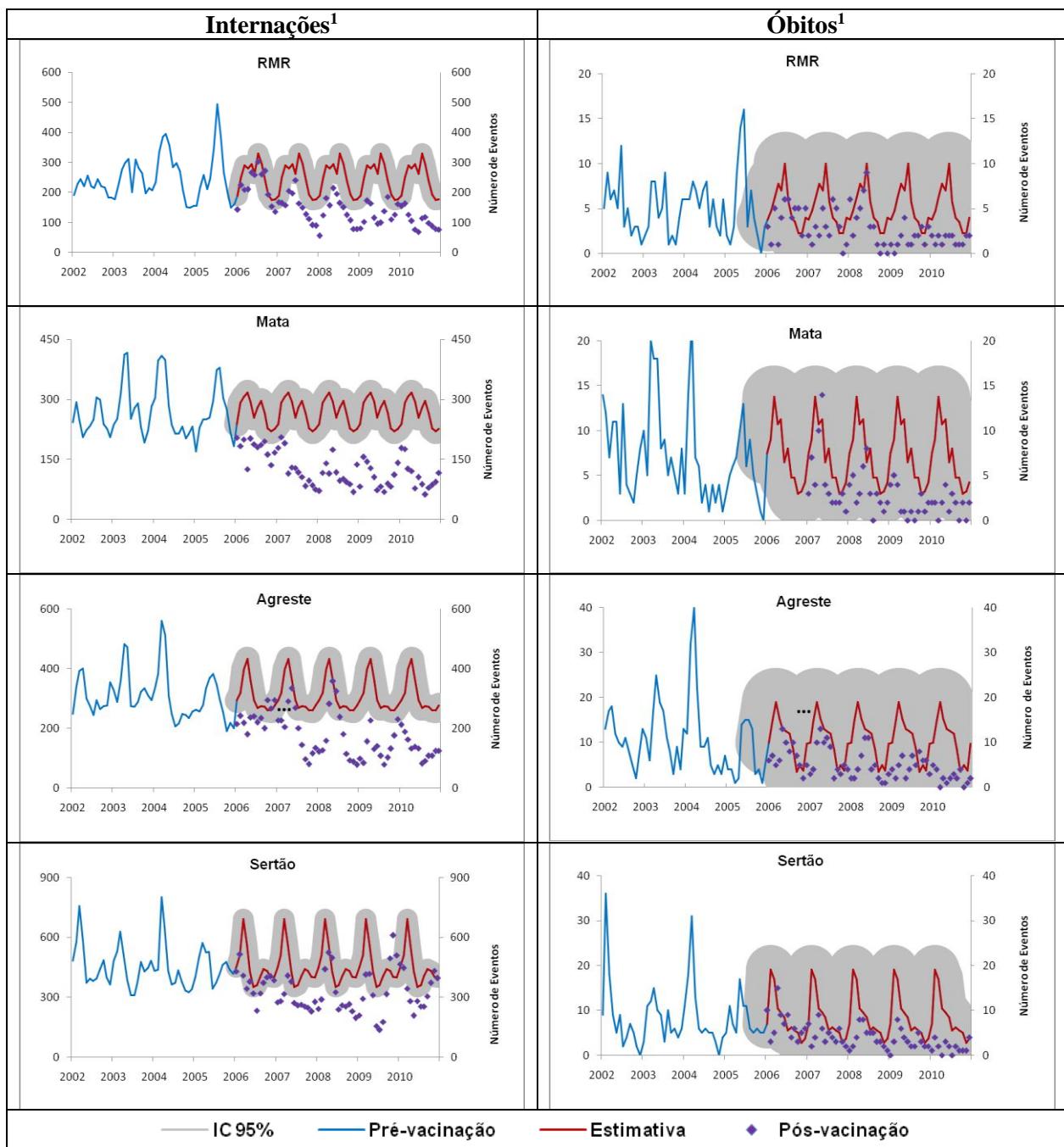
Graficamente, as figuras 2 e 3 retratam as admissões e os óbitos ocorridos até 2006, a sazonalidade da doença, a previsão da ocorrência para os anos subseqüentes (eventos esperados) e internações e óbitos observados após a vacinação sistemática contra o rotavírus a partir de 2006, segundo faixa etária para Pernambuco e segundo mesorregião para menores de cinco anos.

Figura 2: Internações e óbitos por diarréia segundo faixa etária em Pernambuco, 2002-2010.



¹ Na linha Azul estão representados os eventos ocorridos no período pré-vacinação (2002-2006). A linha vermelha representa os eventos estimados para o período pós-vacinação, de acordo com o modelo desenvolvido. Em cinza encontra-se o intervalo de confiança (95%) para a estimativa das ocorrências de 2006-2010. Os pontos lilás representam os eventos ocorridos no período pós-vacinação.

Figura 3: Internações e óbitos por diarréia em menores de cinco anos segundo mesorregião de Pernambuco, 2002-2010.



¹Na linha Azul estão representados os eventos ocorridos no período pré-vacinação (2002-2006). A linha vermelha representa os eventos estimados para o período pós-vacinação, de acordo com o modelo desenvolvido. Em cinza encontra-se o intervalo de confiança (95%) para a estimativa das ocorrências de 2006-2010. Os pontos lilás representam os eventos ocorridos no período pós-vacinação.

Considerando-se as admissões hospitalares observadas em relação às estimadas para o período de 2007 a 2010, 26.600 internações deixaram de ocorrer no Estado de Pernambuco, sendo 8.882 na RMR, 5.887 na Mata, 9.835 no Agreste e 6.226 no Sertão (Tabela 2). O declínio médio de internações no Estado foi de 43,35%, tendo sido maior na RMR (74,57%) e menor no Sertão (26,65%). Em relação aos óbitos, Pernambuco como um todo apresentou declínio de 58,12%, variando entre as mesorregiões. A Mata teve o maior declínio no número de óbitos (60,52%) e a RMR, o menor (53,47%).

Se comparados os óbitos esperados com os observados no período estudado, pode-se verificar que 873 óbitos foram evitados em Pernambuco, dentre os quais 131 foram na RMR, 210 na Mata, 292 no Agreste, 239 no Sertão (Tabela 2).

Tabela 2. Número esperado e observado de internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos por mesorregião de Pernambuco, 2007-2010.

Número de	RMR ¹	Mata	Agreste	Sertão	Pernambuco
Internações					
Esperadas	11911	12877	14841	21734	61363
Observadas	3029	6990	5006	15508	34763
Declínio (%)	74,57	45,72	66,27	28,65	43,35
IC95%	73,78 - 75,36	44,85 - 46,58	65,51 - 67,03	28,04 - 29,25	42,96 - 43,74
Evitadas	8882	5887	9835	6226	26600
Óbitos					
Esperados	245	347	508	401	1502
Observados	114	137	216	162	629
Declínio (%)	53,47	60,52	57,48	59,6	58,12
IC95%	47,02 - 59,92	55,23 - 65,81	53,08 - 61,88	54,67 - 64,53	55,59 - 60,65
Evitados	131	210	292	239	873

¹Região Metropolitana do Recife

DISCUSSÃO

Após a introdução da vacina contra o rotavírus, 26.600 internações e 873 óbitos por diarreia deixaram de ocorrer em menores de cinco anos no Estado de Pernambuco. Evidenciou-se declínio significativo nas taxas de internação e de óbito em todas as mesorregiões, principalmente nos menores de um ano, quando o declínio foi sempre igual ou superior a 50%.

Deve-se salientar, contudo, que as informações contidas em bancos de dados secundários utilizados podem conter erros ou estarem incompletas. Apesar disso, segundo dados oficiais do Ministério da Saúde (MS), a cobertura do SIM vem apresentando melhora progressiva em Pernambuco e, a partir do ano de 2002, esteve sempre acima de 85% ¹⁴. O SIH cobre toda a população usuária do SUS que não têm acesso à rede privada, que corresponde a mais de 85% da população em todos os anos compreendidos entre 2002 e 2010, segundo dados do IBGE/Diretoria de Pesquisas/Departamento de População e Indicadores ¹². Além disso, como o SIH é vinculado ao pagamento da internação do MS ao hospital, a possibilidade de sub-registro de internações no sistema é mínima.

Os resultados obtidos no estudo estão em acordo com o estudo de Bauyard et al (2012), sobre mortalidade e internações hospitalares no Panamá ¹⁵, e a metanálise realizada em 2010 na América Latina, Austrália, Estados Unidos (EUA), Europa, Nicarágua, onde a redução relativa na mortalidade e episódios de diarreia grave (avaliados conjuntamente como efetividade da vacina) variou entre 44,4% (América Latina e Europa) e 92,7% (América Latina, Europa e EUA) ⁸.

Estudos realizados no Estado do Paraná por Rissardo et al. em 2010 ⁹ e no Nordeste do Brasil por Do Carmo et al. em 2011⁶, evidenciaram redução significativa na taxa de admissões hospitalares por diarreia em menores de um ano. Quanto aos óbitos, os resultados foram semelhantes aos de Lanzieri et al., 2011, que verificaram importante declínio nas taxas de mortalidade por gastroenterite em menores de cinco anos no Nordeste ¹⁶.

A faixa etária menos afetada pela introdução da vacina parece ser a de um a quatro anos, para a qual Rissardo et al., 2010 ¹⁰, e do Carmo et al. ⁶, não verificaram declínio significativo nas taxas de óbito e de internação pela doença. No presente estudo, foi a única faixa etária para a qual não houve redução expressiva na taxa de mortalidade por diarreia nas mesorregiões de RMR e Mata.

Nos anos subsequentes à introdução da vacina contra o rotavírus no calendário de imunização infantil, foi evidenciado maior declínio entre as internações da RMR (74,57%), provavelmente pela diminuição da incidência de rotavírose e suas complicações (responsáveis pela internação) onde a cobertura vacinal foi sempre adequada após o ano de 2006. Com relação aos óbitos, que estão essencialmente relacionados à qualidade dos serviços de saúde, o maior declínio ocorreu na Mata (60,52%) e não na RMR, possivelmente porque os serviços de atenção à saúde na RMR, mais qualificados, já impediam o óbito nos casos de diarreia grave (Tabela 2).

Existem múltiplos fatores já bem estudados que influenciam no adoecimento pela diarreia e agravamento da doença, tais como: forma de abastecimento de água, esgotamento sanitário, destino do lixo domiciliar, renda familiar, escolaridade, paridade materna, aleitamento materno exclusivo nos seis primeiros meses de vida, desnutrição, acessibilidade às unidades de saúde e adequação dos serviços de saúde prestados à população^{17, 18, 19, 20}. A melhoria do saneamento básico, da redução do índice de pobreza extrema, os programas de planejamento familiar e os incentivos a interiorização dos serviços de saúde possivelmente, foram essenciais para a redução na incidência da doença a longo prazo.

Apesar disso, pode-se inferir que a redução na mortalidade e taxas de admissões hospitalares observados devem estar relacionados com a introdução na vacina, pois, no estudo, tentou-se minimizar a influência de outros fatores a partir do desenvolvimento de um modelo estatístico de série temporal que predizia a morbididade dos anos subsequentes, caso se mantivesse o padrão de melhoria progressiva da qualidade de vida da população, sem a introdução do novo fator, a vacina contra o rotavírus. O fator que não havia antes (2002-2005) e passou a existir (2007-2010) foi, realmente, a vacinação contra o rotavírus.

O declínio mais acentuado foi observado prioritariamente em menores de um ano. O fato pode ser explicado, provavelmente, por duas hipóteses. Primeiro, os menores de um ano são mais suscetíveis a complicações da diarreia, como desidratação, que podem levar a internação ou óbito. A segunda hipótese seria a de que muitas crianças de um a quatro anos não foram vacinadas por já terem ultrapassado a idade de indicação da vacina quando a mesma foi introduzida em 2006, o que provocou um acúmulo de suscetíveis não vacinados nos anos seguintes. Soma-se ao resíduo de suscetíveis crianças não vacinadas por causa da cobertura vacinal inadequada nas mesorregiões da Mata, Agreste e Sertão, com exceção do ano de 2009, único ano em que todas as áreas ultrapassaram a meta de 90% preconizada pelo

Ministério da Saúde¹¹. Assim, corrobora-se a possibilidade do declínio de internações e óbitos por diarreia na infância estar relacionado intrinsecamente à vacinação no Estado e ressalta sua importância^{6, 16, 21}.

Deve-se salientar que os resultados poderiam demonstrar ainda maior declínio na mortalidade e admissões hospitalares caso fossem analisadas apenas as diarreias etiologicamente definidas como causadas por rotavírus, já que a vacina atua especificamente na redução da incidência e gravidade das gastroenterites por essa causa. Além disso, as coberturas vacinais em geral foram inadequadas, com exceção da RMR, que sempre esteve acima de 90%, após o ano da implantação da vacina.

Assim, apesar deste trabalho ser pioneiro na avaliação do comportamento temporal das internações e óbitos por diarreia, tendo-se como marco a implementação da vacina contra o rotavírus em Pernambuco e ter evidenciado importante declínio na morbimortalidade por diarreia em menores de cinco anos e, em especial, nos menores de um ano, talvez a maior contribuição deste estudo seja ressaltar a importância da vacina para a saúde infantil e incentivar a realização de novas pesquisas que avaliem a efetividade da vacina contra a diarreia etiologicamente diagnosticada como rotavírose.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Departamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, ao Departamento de Estatística da Universidade Federal de Pernambuco e ao Programa Estadual de Imunização de Pernambuco por tornarem possível o estudo realizado.

REFERÊNCIAS

1. Munos MK, Walker CLF, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol* 2010; 39: i56–i62.
1. Fundo das Nações Unidas para a Infânci/ Organização Mundial de Saúde. *Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done*; 2009, p.1-60.
2. Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000; 78: 1246-1255.
3. Organização Mundial de Saúde. *The Global burden of disease: 2004 update*. Geneva, WHO, 2008. Http://www.who.int/child_adolescent_health/data/child/en/index.html (acessado em 10/Abr/2012).
4. Oliveira TCR, Latorre MRDO. Tendências da internação e da mortalidade infantil por diarreia: Brasil, 1995 a 2005. *Rev Saude Publica* 2011; 44: 1-9.
5. Salvador PTCO, Almeida TJ, Alves KYA, Dantas CN. A rotavirose e a vacina oral de rotavírus humano no cenário brasileiro: revisão integrativa da literatura. *Cien Saude Colet* 2011; 16: 567 – 574.
6. Do Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, Oliveira WK, Cortez-Escalante, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis 2011. *PLoS Med* 2008; 8: 1-11.
7. Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SCF, Oliveira DMP, Fontes PB, Barros VF, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in Northeast Brazil following the introduction of a Nacional Vaccination Program. *Gastroenterology* 2009; 137: 1970-1975.
8. Munos MK, Walker CLF, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. *Int J Epidemiol* 2010; 39: i56-i62.
9. Gurgel RQ, Illozue C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SM, Cuervas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Health* 2011; 16: 1180-1184.
10. Rissardo LK, Furlan MCR, Marcon SS, Ferrer ALM, Oliveira RG. Hospital morbidity before and after vaccination program against rotavirus in the state of Paraná-Brazil: exploratory-descriptive study, 2010. *Online Brazilian Journal of Nursing*, ISSN: 1676-4285. <Http://www.objnursing.uff.br> (acessado em 16/Mar/2012).
11. Ministério da Saúde do Brasil. Informe Técnico: Doença Diarréica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano. *Rev Saude Publica* 2006; 40: 355-358.
12. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. <Http://www.datasus.gov.br> (acessado em 12/Abr/2012).
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010 <Http://www.ibge.gov.br> (acessado em 13/Abr/2012).

14. Ministério da Saúde do Brasil. National System in Health Surveillance: situation report: Pernambuco, 2010. <Http://www.bvsms.saude.gov.br> acessado em 10/Jan/2013.
15. Bayard V, DeAntonio R, Contreras R, Tinajero O, Castrejon MM, Ortega-Barriá E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis* 2011; 16 (2): e94-8.
16. Lanzieri TM, Linhares AC, Costa I, Kolhe DA, Cunha MH, Ortega-Barria E, et. al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *Int J of Infect Dis* 2011; 15: e206-e210.
17. da Silva GAP, Lira PIC, Lima MC. Fatores de risco para doença diarréica no lactente: um estudo caso-controle. *Cad Saude Publica* 2004; 20: 589-595.
18. dos Santos, HG, Andrade, SM, Birolim, MM, Carvalho, WO, Silva, AMR. Mortalidade infantil no Brasil: uma revisão de literatura antes e após a implantação do Sistema Único de Saúde. *Pediatria* 2010; 32: 131-143.
19. Lopes RM, Vieira-da-Silva LM, Hartz ZMA. Teste de uma metodologia para avaliar a organização, acesso e qualidade técnica do cuidado na atenção à diarreia na infância. *Cad Saude Publica* 2004; 20 Suppl 2: S283-S297.
20. Vanderlei LCM, Silva GAP, Braga JU. Fatores de risco para internamento por diarreia aguda em menores de dois anos: estudo de caso-controle. *Cad Saude Publica* 2003; 19: 45-463.
21. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-306.

8 CONCLUSÕES

O estudo revela que a cobertura da vacina contra o rotavírus, entre 2007 e 2010, foi abaixo de 90% no Estado como um todo e nas mesorregiões Mata e Sertão e, acima desse patamar, na RMR e Agreste. Houve declínio expressivo nas taxas de internação e de mortalidade por diarreia na faixa etária de um a quatro anos na média geral de Pernambuco, do Agreste e do Sertão. A queda nas taxas de internações e óbitos foram mais significativas em menores de um ano, quando foi sempre igual ou superior a 50% em todas as mesorregiões.

O declínio médio de internações por diarreia foi superior a 40% no Estado, sendo maior na RMR e menor no Sertão. Já o de óbitos, foi de quase 60%, sendo maior na Mata e menor na RMR. O número de municípios nos estratos com maior frequência de internações e de óbitos por diarreia em menores de cinco anos foi significativamente menor no período pós-vacinal (2007-2010) em relação ao período anterior à vacina (2002-2005) em todas as mesorregiões. Estimou-se que no período pós-vacinal 26.600 internações e 873 óbitos por diarreia deixaram de ocorrer em menores de cinco anos no Estado.

Após a implantação da vacina contra o rotavírus em Pernambuco, as internações e óbitos por diarreia em menores de cinco anos apresentaram declínio superior à tendência de descenso observada no período pré-vacinal no Estado e mesorregiões.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação periódica da efetividade das intervenções de combate ao adoecimento e mortalidade infantis é fundamental para o planejamento futuro de ações em saúde do Ministério da Saúde e Secretarias de Saúde nos estados brasileiros e da OMS em todo mundo.

10 REFERÊNCIAS

1. ALHQUIST, D. A.; CAMILLERI, M. Diarreia e Prisão de Ventre in BRAUNWALD, E. et al., **Harrison: Medicina Interna**, 15a ed., McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., cap. 42, 2002.
2. BAYARD, V. et al., Impacto of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. International Journal of Infectious Diseases, v. 16, p. e94-e98, 2012.
3. BERNSTEIN, D.I., Live attenuated human rotavirus vaccine, RotarixTM. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 17, p. 188-194, 2006.
4. BISHOP, R. et al. Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. **The Lancet**, v. 303, n. 7849, p. 149-151, 1974.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil: Indicadores e dados básicos para a saúde**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/>>. Acesso em 02 abr. 2012.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe Técnico: Doença Diarréica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano**. Brasília, DF, 2006.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Disponível em <<http://portalsaudesaude.saude.gov.br/>> Acesso em 28 mar. 2013.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Informe Técnico Doença Diarréica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano VORH, 2006**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_rotavirus_02_03_2006.pdf Acesso em 21 fev. 2013.

9. Brasil. Ministério da Saúde. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde.** Brasília, DF, 2009.
- 10.CARMO, H. E. Doença diarreica por rotavírus: magnitude, introdução da vacina e desafios para a vigilância epidemiológica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2266-2267, 2006.
- 11.CENTENARI, C. et al. Rotavirus vaccination in northeast Brasil: A laudable intervention, but can it lead to cost-savings? **Vaccine**, v. 28, p. 4162-4168, 2010.
- 12.**CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Disponível em <<http://cdc.gov/>> Acesso em 27 abr. 2012.
- 13.CUNLIFFE, N. A. et al., The expanding diversity of rotaviruses. **The Lancet**, v. 359, p. 640-642. 2002.
- 14.DA SILVA, G. A. P.; LIRA, P. I. C.; LIMA, M. C. Fatores de risco para doença diarréica no lactente: um estudo caso-controle. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 2, p. 589-595, 2004.
- 15.DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Disponível em www.datasus.gov.br. Acesso em abril, 2012.
- 16.DE OLIVEIRA, D. F.; MELO, J. H. L.; SIMONETTI, A. C. Rotavírus e sua epidemiologia nas infecções diarreicas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 3, p. 169-174, 2010.
- 17.DENNEHY, P. H. et al. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States. **Pediatrics**, v. 122, n. 5, 2008.
- 18.DO CARMO, G. M. I. et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. **Plos Medicine**, v. 8, n. 4, 2011.

- 19.DOS SANTOS, H. G. et al., Mortalidade infantil no Brasil: uma revisão de literatura antes e após a implantação do Sistema Único de Saúde. **Pediatria**, v. 32, n. 2, p. 131-143, 2010.
- 20.FARTHING, M. et al. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea. **World Gastroenterology Organization**, 2008.
- 21.GURGEL, R. G. et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in Northeast Brazil following the introduction of a Nacional Vaccination Program. **Gastroenterology**, v. 137, p. 1970-1975, 2009.
- 22.GURGEL, R. Q. et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea mortality and hospital admissions in Brazil. **Tropical Medicine and International Health**, v. 16, n. 9, p. 1180-1184, 2011.
- 23.IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo Demográfico 2010. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 13 abr. 2012.
- 24.LANZIERI, T. M. et. al. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. **Internacional Journal of Infectious Diseases**, v. 15, p. e206-e-210, 2011.
- 25.LOPES, R. M.; VIEIRA-DA-SILVA, L. M., HARTZ, Z. M. A. Teste de uma metodologia para avaliar a organização, acesso e qualidade técnica do cuidado na atenção à diarreia na infância. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. S283-S297, 2004. Suplemento.
- 26.MCMAHAN, Z. H.; DUPONT, H. L. Review article: the history of acute infectious diarrhoea management – from poorly focused empiricism to fluid therapy and modern pharmacotherapy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 25, p. 759-769, 2007.
- 27.MUNOS, M. K.; WALKER, C. L. F.; BLACK, R. E. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, p:i56-i62, 2010.

28. **NAÇÕES UNIDAS.** Declaração do Milênio. Cimeira do Milênio, Nova Iorque, 2000.
29. OLIVEIRA, C. S., LINHARES, A. C. Rotavírus: aspectos clínicos e prevenção. **Jornal de Pediatria**, v. 75, p. S91-S102, 1999.
30. OLIVEIRA, T. C. R., LATORRE, M. R. D. O. Tendências da internação e da mortalidade infantil por diarreia: Brasil, 1995 a 2005. **Revista de Saúde Pública**, v. 44., n. 1, p.1-9, 2011.
31. PALLANSH, M.; ROOS, R. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and Newer Enteroviruses. In: Knipe, D. M.; Howley, P. M. **Fields Virology**, 5a ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 25, 2007.
32. PARASHAR, U. D. et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. **Journal of Infectious Disease**, 2009. Suplemento.
33. PARASHAR, U. D. et al. Rotavirus and severe childhood diarrhoea. **Emerging Infectious Diseases Journal**, v. 12, p. 304-306, 2006.
34. PATEL, M. M. et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 24, 2011.
35. PHUA, K. B. et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. **Journal of Infectious Diseases**, v. 192, 2005. Suplemento.
36. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. **Pediatrics**, v. 123, n. 5, 2009. Disponível em: <http://pediatrics.org>> Acesso em 07 abr 2012.

37. RISSARDO, L. K. *et al.* Hospital morbidity before and after vaccination program against rotavirus in the state of Paraná-Brazil: exploratory-descriptive study. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 9, n. 2, 2010. Disponível em <<http://www.objnursing.uff.br>> Acesso em 16 mar. 2012.
38. RODRIGUEZ, Z. M. *et al.* Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 26, n. 3, p. 221-227, 2007.
39. RUIZ-PALACIOS, G. M. *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 1, p. 11–22, 2006.
40. SALVADOR, P. T. C. O. *et al.*, A rotavirose e a vacina oral de rotavírus humano no cenário brasileiro: revisão integrativa da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 567 – 574, 2011.
41. SERGIO, J. V.; LEON, A. C. P. Mortalidade por doenças diarreicas em menores de cinco anos, em municípios brasileiros com mais de 150 mil habitantes. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 1093-1102, 2009.
42. SOÁREZ, P. C. *et al.* Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 23, n. 4, 2008.
43. TEIXEIRA, M. G. *et al.* Mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias em Salvador, Bahia: evolução e diferenciais intra-urbanos segundo condições de vida. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Bahia, v. 35, n. 5, p. 491-497, 2002.
44. UNICEF (The United Nations Children's Fund)/WHO (World Health Organization). Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done, 2009.
45. VANDERLEI, L. C. M., DA SILVA, G. A. P., BRAGA J. U. Fatores de risco para internamento por diarreia aguda em menores de dois anos: estudo de

- caso-controle. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 2, p. 45-463, 2003.
46. VASCONCELOS, M. J. O. B.; FILHO, M. B. Doenças diarréicas em menores de cinco anos no Estado de Pernambuco: prevalência e utilização de serviços de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 1, p: 128-138, 2008.
47. VESIKARI, T. *et al.* Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, doubleblind controlled study. **The Lancet**, v. 370, n. 9601, p.1757–1763, 2007.
48. VESIKARI, T. *et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 1, p. 23–33, 2006.
49. VICTORA, C. G. *et al.* Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 78, p. 1246-1255, 2000.
50. VICTORA, C. G. Mortalidade por diarreia: o que o mundo pode aprender com o Brasil? **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 3-5, 2009.
51. VIEIRA, S. C. F. *et al.* Acute diarrhea in a community cohort of children who received an oral rotavirus vaccine in Northeast Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 3, p. 330-334, 2011.
52. WIDDOWSON, M. A. *et al.* Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. **Pediatric**, v. 119, n. 4, p. 684-697, 2007.
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rotavirus vaccine and intussusceptions: report from an expert consultation. **Weekly epidemiological record**, v. 86, n. 30, p. 317-324, Geneva, WHO, 2011. Disponível em <<http://www.who.int/wer>> Acesso em 09 abr 2012.