



Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical
Área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças
Infecciosas e Parasitárias

ERNESTO ISAAC MONTENEGRO RENOINER

Invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade: perfil clínico-epidemiológico antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus no calendário básico de vacinação brasileiro

BRASÍLIA
2012

Invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade: perfil clínico-epidemiológico antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus no calendário básico de vacinação brasileiro

ERNESTO ISAAC MONTENEGRO RENOINER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina, da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Regina Fernandes de Oliveira

BRASÍLIA
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1002261.

R418i Renoier, Ernesto Isaac Montenegro.
Invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade : perfil clínico-epidemiológico antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus no calendário básico de vacinação brasileiro / Ernesto Isaac Montenegro Renoier. -- 2012.
142 f. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2012.

Inclui bibliografia.

Orientação: Maria Regina Fernandes de Oliveira.

1. Rotavírus - Vacinas. 2. Epidemiologia. 3. Crianças - Doenças. 4. Intestinos - Intussuscepção. I. Oliveira, Maria Regina Fernandes de. II. Título.

CDU 614-053.2

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

ERNESTO ISAAC MONTENEGRO RENOINER

Invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade: perfil clínico-epidemiológico antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus no calendário básico de vacinação brasileiro

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Medicina Tropical: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias

DATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO

04 de setembro de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Regina Fernandes de Oliveira
(UnB – presidente da banca)

Prof^a. Dr^a. Elza Ferreira Noronha
(UnB – membro interno)

Prof^a. Dr^a. Helena Keico Sato
(CVE/SP – membro externo)

Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero
(UnB – membro interno - Suplente)

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, pela sabedoria, pela perseverança, pelo amor e, ainda, por ter me dado força para concluir esta jornada.

Aos meus pais, meus irmãos, meus familiares e meus amigos, por todo o apoio e pelo amor que sempre me dedicaram. É por eles que hoje sou uma pessoa feliz em estar realizando sonhos. É por eles que tenho fé em um futuro melhor.

Aos Professores (as) e Doutores (as) do curso de Mestrado em Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, por terem me acolhido e me direcionado aos caminhos de realização desse estudo, mas principalmente e, com carinho especial, agradeço à Dr^a. Maria Regina Fernandes, por ser uma pessoa humana, competente e compreensiva.

À Lucia de Oliveira, Brendan Flannery, Manish Patel e Marília Mattos Bulhões, por terem me dado a oportunidade de coordenar a pesquisa de monitoramento e segurança da vacina oral contra o rotavírus, que proporcionou a oportunidade de desenvolver a minha dissertação no tema da invaginação intestinal.

À Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, por permitir coordenar o estudo “Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus, utilizada e comercializada no Brasil”, e que deu origem ao estudo “Invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade: perfil clínico-epidemiológico antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus no calendário básico de vacinação brasileiro”.

Aos coordenadores da pesquisa, técnicos das Secretarias Estaduais de Saúde do Rio de Janeiro, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Ceará e Bahia, além dos 53 hospitais sentinelas que abriram suas portas gentilmente para uma vigilância ativa de invaginação intestinal. Os nomes dos componentes das equipes e dos hospitais deste estudo

encontram-se listados, nos apêndices 1 e 2, respectivamente, com os meus especiais agradecimentos.

À Carla Magda A. S. Domingues, Soraya Fernanda Cerqueira Motta, Roberto Men Fernandez, Jeanine Rocha Woycicki, Rejane Maria de Souza Alves, Ivone Menegolla, Sandra Maria Deotti de Carvalho, Sirlene de Fátima Pereira, Ana Rosa dos Santos, Selma Lina Suzuki, pela ajuda, compreensão e companhia nesta caminhada.

Ao estagiário Elias Duarte Gonçalves Correia que contribuiu, efetivamente no levantamento de dados e na alimentação do banco de informações deste estudo.

À Edite Damásio pela gentileza e suporte técnico na formatação deste trabalho.

À Antonia Maria da Silva Teixeira e Maria Edite Ferreira de Sousa pelo apoio logístico.

E finalmente a Diego Borges, que me acompanhou efetivamente nesta caminhada, auxiliando nas entradas e lançamentos dos dados deste estudo e foi o autor da revisão ortográfica deste trabalho.

A Espiritualidade

Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar.

Mesmo as críticas nos auxiliam muito.

A gente pode morar numa casa mais ou menos, numa rua mais ou menos, numa cidade mais ou menos e até ter um governo mais ou menos.

A gente pode dormir numa cama mais ou menos, comer um feijão mais ou menos, ter um transporte mais ou menos e até ser obrigado a acreditar mais ou menos no futuro.

A gente pode olhar em volta e sentir que tudo está mais ou menos.

TUDO BEM!

O que a gente não pode mesmo, nunca, de jeito nenhum, é amar mais ou menos, sonhar mais ou menos e acreditar mais ou menos.

Senão a gente corre o risco de se tornar uma pessoa mais ou menos.

Chico Xavier

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Segmento do intestino penetrado em outro segmento na invaginação Intestinal, Salvador/ Bahia. Brasil, outubro 2008
- Figura 2.** Demonstração da tumoração tipo “chouriço” na invaginação intestinal, Salvador/Bahia. Brasil, outubro 2008
- Figura 3.** Imagem de radiografia simples de abdômen. Massa opacificada represando os gases no colo transverso. Salvador/Bahia, outubro de 2008
- Figura 4.** Imagens características de invaginação: em forma de “alvo”, quando cortada transversalmente. Salvador/Bahia, outubro de 2008
- Figura 5.** Demonstração de perfuração intestinal no diagnostico tardio da invaginação intestinal, Salvador/Bahia. Brasil, Janeiro de 2004
- Figura 6.** Coeficiente de mortalidade de doença diarreica por 100.000 menores de cinco anos e coeficiente de letalidade por 100, por faixa etária. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 7.** Mapa mostrando os estados participantes do estudo. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 8.** Número de casos de internações por invaginação intestinal, por ano de ocorrência em menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 9.** Coeficiente de Incidência de Invaginação Intestinal x 10.000 NV. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 10.** Número médio de casos e coeficiente de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, segundo Regiões. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 11.** Coeficientes médios de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV distribuídos por Unidade Federada. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 12.** Casos de Invaginação Intestinal internados, por mês de ocorrência. Brasil, período de 2000 - 2010
- Figura 13.** Número de óbitos por invaginação intestinal registrados por ano de ocorrência em menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 14.** Coeficiente de mortalidade por invaginação intestinal x 100.000 NV. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 15.** Coeficientes médios de mortalidade x 100.000 NV por invaginação intestinal, distribuído por Unidades Federadas, Brasil, 2000 - 2010

- Figura 16.** Taxa média de letalidade de NV por invaginação intestinal, distribuída por Unidades Federadas, em crianças menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 17.** Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, distribuídos por ano de internação nos sete estados participantes do estudo. Brasil, 2001 - 2009
- Figura 18.** Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, distribuídos por estado, Brasil, 2001 - 2009
- Figura 19.** Casos de invaginação por ano e mês de internação em menores de um ano de idade, nos estados participantes do estudo, Brasil. 2001 - 2009
- Figura 20.** Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, acumulados por mês de internação, nos estados participantes do estudo, Brasil, 2001 - 2009
- Figura 21.** Coeficientes de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, por ano de internação dos estados de SP, BA, RJ e MG, Brasil. 2001 - 2009
- Figura 22.** Coeficientes de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, por ano de internação, dos estados de CE, PR e RS. Brasil, 2001 - 2009
- Figura 23.** Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, segundo idade, nos estados participantes do estudo. Brasil, 2001 - 2009
- Figura 24.** Número e percentual de casos de invaginação intestinal por estado, em menores de um ano de idade, Brasil, 2007 - 2009
- Figura 25.** Distribuição do número de casos de invaginação intestinal segundo idade, em menores de um ano de idade. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 26.** Proporção de vacinação com primeira e segunda dose da vacina contra o rotavírus, aplicadas nas crianças com invaginação intestinal. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 27.** Distribuição dos casos de invaginação, segundo semana de aplicação da vacina contra rotavírus - 1^a e 2^a doses. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 28.** Proporção de crianças vacinadas com as vacinas contra Hepatite B, Tetravalente, Poliomielite e campanha de Poliomielite. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 29.** Número de casos de invaginação por mês de ocorrência e tipo de alimento ingerido até o diagnóstico da invaginação. Brasil, 2007 - 2009

- Figura 30.** Distribuição dos sinais e sintomas informados pela mãe da criança segundo a ordem de ocorrência. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 31.** Distribuição dos casos de invaginação segundo sinais e sintomas descritos pelos clínicos nos prontuários das crianças. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 32.** Distribuição dos sinais e sintomas apresentados pelas crianças que foram a óbito por invaginação. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 33.** Distribuição dos casos de óbito por mês de ocorrência após ter recebido a 1ª e a 2ª doses da vacina contra o rotavírus. Brasil, 2007 - 2009
- Figura 34.** Número de casos de doenças diarreicas em menores de um ano e de 1 a 4 anos com seus coeficientes de incidência x 10.000 NV. Brasil, 2000 - 2011
- Figura 35.** Número de óbitos de doenças diarreicas em menores de um ano e de 1 a 4 anos com seu coeficiente de mortalidade x 100.000 NV. Brasil, 2000 - 2010
- Figura 36.** Coeficiente de incidência de doenças diarreicas x 10.000 NV e cobertura vacinal da vacina contra o rotavírus em menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2011
- Figura 37.** Coeficiente de incidência de invaginação intestinal e cobertura vacinal contra o rotavírus. Brasil, 2000 - 2011
- Figura 38.** Coeficiente de mortalidade e de letalidade por doenças diarreicas e por invaginação em relação à cobertura vacinal contra o rotavírus, Brasil, 2000 - 2010
- Figura 39.** Número de casos de diarreias infecciosas e invaginação intestinal por mês de notificação em menores de um ano de idade, Brasil, 2000 - 2010

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Número de óbitos, coeficiente de mortalidade e taxa de letalidade por diarreias infecciosas segundo ano e faixas etárias, em menores de cinco anos. Brasil, 2000 - 2010
- Tabela 2.** Distribuição de crianças menores de um ano de idade internadas, segundo ano e causas da internação relacionadas ao aparelho digestivo. Brasil, 2000 - 2010
- Tabela 3.** Distribuição do número de casos, óbitos e coeficientes de invaginação intestinal por macro regiões, em crianças menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010
- Tabela 4.** Distribuição dos casos de invaginação segundo tratamento realizado. Brasil, 2001 - 2009
- Tabela 5.** Distribuição dos casos de invaginação intestinal segundo variáveis demográficas e condições de nascimento da criança. Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 6.** Distribuição das características sociodemográficas das mães de crianças com invaginação intestinal. Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 7.** Intervalo em dias entre a aplicação da vacina contra o rotavírus e o diagnóstico da invaginação intestinal em menores de um ano de idade. Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 8.** Distribuição dos casos de invaginação por mês de ocorrência e tipo de alimento ingerido até o diagnóstico da invaginação, em menores de um ano de idade, Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 9.** Distribuição dos casos de invaginação segundo tipo de exame por imagem realizado e tratamento da invaginação intestinal. Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 10.** Distribuição dos casos de invaginação segundo tratamento realizado. Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 11.** Médias, medianas, modas e desvios-padrão dos Intervalo em dias entre o início dos sintomas por invaginação intestinal e o tratamento. Brasil, 2007 - 2009
- Tabela 12.** Número de casos de invaginação intestinal temporalmente associado com aplicação da 1ª e 2ª dose da vacina contra o rotavírus e sua incidência por doses aplicadas. Brasil, 2007 - 2010
- Tabela 13.** Análise comparativa da ocorrência de eventos relacionados à diarreias infecciosas e invaginação em crianças <1 ano e de 1 a 4 anos de idade em anos selecionados antes e depois da implantação da vacina oral de rotavírus humano. Brasil, 2005 e 2010

FINANCIAMENTO

Este projeto de pesquisa teve como patrocinadores e colaboradores a *Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI)*, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) *US Food and Drug Administration (FDA)* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Programa Nacional de Imunizações da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (PNI/SVS/MS).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS*

ABCP	Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGPNI	Coordenação geral do Programa Nacional de Imunizações
CTAI	Comitê Técnico Assessor de Imunizações
DATASUS	Banco de dados do Sistema Único de Saúde
DDA	Doenças Diarreicas Agudas
DOU	Diário Oficial da União
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
EUA	Estados Unidos de America
FDA	Agência Americana de Controle de Alimentos e Fármacos
GSK	GlaxoSmithKline
IC	Intervalo de confiança
MDDA	Monitorização das Doenças Diarreicas Agudas
NCDV	Nebraska calf diarrhoea vírus
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PAI	Programa Ampliado de Imunizações
RRV-TV	Rhesus-human, reassortant, tetravalente rotavírus vaccine
RV	Rotavírus
SAGE	Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas
SI-EAPV	Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SIH	Sistema de informações de Internação Hospitalar
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
USG	Ultra-sonografia
VORH	Vacina oral contra rotavírus humano monovalente

* Nota: Em função do uso consagrado na literatura técnica, algumas abreviaturas utilizadas seguem as iniciais de sua grafia no idioma inglês.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Invaginação intestinal ou intussuscepção	17
1.2. Rotavírus	26
1.3. Vacinas contra Rotavírus e relação com invaginação intestinal	32
2. JUSTIFICATIVA	44
3. OBJETIVOS	45
3.1. Geral	45
3.2. Objetivos específicos	45
4. MÉTODOS	46
4.1. Tipo de estudo	46
4.2. Áreas e períodos do estudo	46
4.3. População de estudo antes e após a inclusão da vacina ...	47
4.4. Definição de caso e procedimentos de busca dos casos nos hospitais sentinelas	48
4.4.1. Caso Suspeito para o levantamento no período de 2007 a 2009	48
4.4.2. Caso confirmado	49
4.4.3. Busca de casos confirmados no período de 2001 a 2006	49
4.5. Critérios de inclusão do caso nos hospitais sentinelas	49
4.6. Critérios de exclusão do caso nos hospitais sentinelas	50
4.7. Variáveis estudadas	50
4.8. Coleta de dados secundários para o estudo nacional	50
4.8.1. Estudo de morbidade	50
4.8.2. Estudo de mortalidade	52
4.9. Coleta de dados primários e dados secundários em hospitais sentinelas	53
4.10. Análise de dados	54
4.11. Aspectos éticos	54
5. RESULTADOS	56

5.1. Estudo descritivo com dados secundários dos casos de invaginação intestinal no período de 2000 a 2010	56
5.1.1. Estudo de morbidade	56
5.1.2. Estudo de mortalidade	61
5.2. Estudo descritivo com dados secundários dos casos de invaginação intestinal nos estados e hospitais selecionados, no período de 2001 a 2009	64
5.3. Estudo descritivo com dados primários e secundários dos casos de invaginação intestinal nos estados e hospitais selecionados, no período de 2007 a 2009	70
5.3.1. Perfil sóciodemográfico e epidemiológico das famílias e das crianças com invaginação	70
5.3.2. Perfil clínico e alimentar, histórico de imunizações e evolução das crianças com invaginação	74
5.3.3. Perfil clínico-epidemiológico e evolução das crianças que foram a óbito	83
5.4. Relações entre os coeficientes de incidência de diarreias por rotavírus, frequência de invaginação e cobertura vacinal	85
6. DISCUSSÃO	93
7. CONCLUSÕES	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
APÊNDICES	120
ANEXO	138

Resumo

Estudos relataram associação temporal de invaginação com a primeira dose da vacina Rotashield nos Estados Unidos e no México com a Rotateq; no Brasil esta associação ocorreu com a segunda dose da Rotarix. Para entender o comportamento da invaginação intestinal foi realizado estudo com o objetivo de descrever clínico-epidemiologicamente os casos de invaginação intestinal em menores de um ano, antes e após a introdução da vacina contra o rotavírus no Brasil. Realizado estudo epidemiológico com dois componentes: Estudo ecológico descritivo do comportamento dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade da invaginação intestinal e da cobertura vacinal contra rotavírus; e descritivo de coorte clínica, para caracterizar o perfil clínico e epidemiológico da invaginação intestinal por tempo, lugar e pessoa e, descrever a evolução clínica. O estudo ecológico foi conduzido com dados notificados ao Sistema de Internações Hospitalares e ao Sistema de Informações sobre Mortalidade nas 27 unidades federadas. A coorte clínica estudou casos internados em sete Unidades Federadas em 53 hospitais sentinelas para invaginação. Nestes, na etapa de análise antes da introdução da vacina foram utilizados registros dos centros cirúrgicos, Unidade de Terapia Intensiva e enfermarias de internação de cirurgia pediátrica. Para o período posterior à introdução da vacina, o estudo foi conduzido no período de 2007 a 2009 e os dados foram coletados por entrevistas com os responsáveis pelas crianças. Para comparar a incidência por doses aplicadas da vacina foram utilizados dados de Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações. A fonte populacional foi o Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos. De 2000 a 2010, no Brasil, os coeficientes médios de incidência, de mortalidade e de letalidade foram, respectivamente de 0,61/10.000NV, de 0,66/100.000NV e de 10,8%. Quanto ao perfil clínico-epidemiológico no período posterior à vacina, predominou o sexo masculino 228/401 (57%), a faixa etária mais acometida foi a de quatro a sete meses, com mediana de seis meses; quanto à instrução das mães, 45,9% tinham menos de oito anos de estudo e 79,6% ganhavam até R\$ 588,00; 57,4% das crianças tiveram mais de dois atendimentos médicos e 37% delas foram tratadas após 48 horas do início dos sintomas. Quanto à apresentação clínica, mais de 50% das crianças tiveram vômitos biliosos, 81,3%, eliminação de fezes com sangue e 78,1%, dor abdominal. O tratamento cirúrgico foi realizado em 95% dos casos, sendo 46,4% com ressecção. A média, em dias, desde o início dos sintomas até o tratamento foi de 2,4 dias; para tratamento por enema 1,7 dias; cirurgia sem ressecção foi de 2,1 dias e para cirurgia com ressecção foi de 3,3 dias. Identificados 18 óbitos, nos quais a média, em dias, entre o início dos sintomas e o tratamento foi de 4,4 dias com 100% de tratamento cirúrgico. No período anterior ao uso da vacina, o perfil dos casos foi similar. Em conclusão, este é o primeiro estudo brasileiro que descreve clínico-epidemiologicamente casos de invaginação intestinal com dados nacionais. Observam-se dificuldades para o diagnóstico e tratamento oportunos da invaginação, o que contribui para maior gravidade e risco de óbito.

Palavras-chaves: Epidemiologia, Invaginação Intestinal, Rotavírus, Vacina.

Abstract

Brazil introduced the rotavirus vaccine in 2006. Studies have demonstrated a temporal association between intussusception and receipt of the rotavirus vaccine (Rotashield® in the United States, Rotateq® in the Mexico; Rotarix® in Brazil). To better understand intestinal intussusception, a study was carried out with the objective of describing the clinical-epidemiologic characteristics of cases of intussusception in children less than one year of age, before and after introduction of the rotavirus vaccine in Brazil. The epidemiological study had two components: ecological descriptive study of rates of intestinal intussusception incidence, mortality and lethality, and rotavirus vaccine coverage; and descriptive study of a clinical cohort, to characterize the epidemiological and clinical profile of intestinal intussusception with regards to time, place and person and to describe the clinical progression. The ecological study was carried out with data reported to the System of Hospital admissions and to the System of Information about Mortality in the 27 federal units. The clinical cohort included cases hospitalized in seven federal units in 53 hospitals that are sentinel surveillance sites intussusception. From these, records of the surgical centers, intensive care units and pediatric surgery admission wards were used for the phase of analysis before of the introduction of the vaccine were utilized. For the period after the introduction of the vaccine, the study was carried out from 2007 to 2009 and the data were collected by interviews with the parents/guardians of the infants. To compare the incidence rates by number of vaccines doses, data from the Information System of the National Program of Immunizations were utilized. The source of population data was the System of Information about Live Births. From 2000 to 2010, in Brazil, the average rates for incidence, mortality and lethality were, respectively 0,61/10.000 live births, 0,66/100.000 live births and of 10,8%. Regarding in clinical-epidemiological profile following vaccine introduction, male sex predominated 228/401 (57%), the age group most affected was from four to seven months, with a median age of six months; regarding maternal education level, 45.9% had less than eight years of schooling and 79.6% earned R\$ 588.00 or less; 57.4% of the infants had medical attention more than twice and 37% of them were treated more than 48 hours after symptom onset. Regarding the clinical presentation, over 50% of the infants had bilious vomiting, 81,3%, had blood in their stool and 78,1% had abdominal pain. Surgical management was carried out in 95% of the cases, with 46.4% having resection. On average, time from symptom onset to treatment was 2.4 days in days; for enema management it was 1.5 days; for surgery without resection it was 2.1 days and for surgery with resection it was 3.1 days. There were 18 deaths with an average time from symptom onset to treatment of 4.4 days and 100% were managed surgically. In pre-vaccine period, the characteristics of cases were similar. In conclusion, this is the first Brazilian study that describes clinical-epidemiologic characteristics of intestinal intussusception using national data. Difficulties with diagnosis and prompt management of intussusception were noted, which contribute to greater severity and great risk of death.

Keywords – Epidemiology, Intestinal intussusception, Rotavirus, Vaccine.

INTRODUÇÃO

1.1. Invaginação intestinal ou intussuscepção

A Intussuscepção, também conhecida no Brasil como invaginação intestinal, é uma forma de obstrução intestinal e consiste na penetração de um segmento proximal de alça intestinal no segmento de alça imediatamente distal (Figura 1) causando compressão vascular do mesentério, com conseqüente edema, isquemia, necrose e, por fim, perfuração com peritonite.



Foto: Dra. Soraya Fernanda Cerqueira Motta

Figura 1. Segmento do intestino penetrado em outro segmento na invaginação Intestinal, Salvador/ Bahia, Brasil, outubro 2008

Na obstrução intestinal com sofrimento de alça estabelece-se, inicialmente, dificuldade de retorno venoso, seguida, posteriormente, por interrupção do fluxo arterial, podendo levar à gangrena intestinal em poucas horas (Macksoud, 1998).

A invaginação intestinal é conhecida há séculos, havendo relatos desde a época de Hipócrates (JUSTICE *et al*, 2006). Foi descrita detalhadamente pela primeira vez em 1793, por Hunter, e o primeiro sucesso na redução cirúrgica sem ressecção foi em 1893 (MACKSOUD, 1998; STRINGER *et al*, 1992; JUSTICE *et al*, 2006; DAVIS *et al*, 2003).

Apresenta um padrão variável anual com incidência sazonal em algumas regiões, nas épocas do ano de maior ocorrência de infecções respiratórias e do trato digestivo. Pode manifestar-se em qualquer idade, porém somente 10 a 25% dos casos ocorrem acima de dois anos de idade, com predominância no sexo masculino (BLAIR, 1990). É a causa mais comum de emergência abdominal na faixa etária menor de dois anos (CUNHA *et al*, 2005), e de obstrução intestinal aguda em lactentes e crianças jovens, ocorrendo, na grande maioria dos casos, no primeiro ano de vida (60 a 92%) (AL-JAZAERI *et al*, 2006; CUNHA, 2005; NAKAGOMI *et al*, 2005; OMS, 2002; LUI *et al*, 2001). Poucos casos ocorrem antes dos dois meses de idade, com o pico de incidência entre quatro e nove meses. Nesta faixa etária, aproximadamente 90% das invaginações é íleoecólica, sendo a maioria idiopática (HUPPERTZ, *et al*, 2006; MACKSOUD, 1998; HILTON *et al*, 1996).

Os coeficientes de incidência de invaginação, nos Estados Unidos, e, em alguns outros países desenvolvidos, têm diminuído na última década, por razões que não são conhecidas (JUSTICE *et al*, 2004; FISCHER *et al*, 2004). A variação nas taxas de invaginação por idade, região, raça e etnia sugere que fatores genéticos, culturais, dietéticos e ambientais podem ter um papel no desenvolvimento da invaginação (JUSTICE *et al*, 2004). Alguns estudos mostram que existe uma predominância de invaginação no sexo masculino, com proporções que variam de 1,07:1 até 2,68:1 (AL-JAZAERI *et al*, 2006). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência anual de invaginação varia de continente para continente. Na Ásia é de 0,77/1.000 crianças nascidas vivas (WHO, 2002; GUO *et al*, 1986). Na Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos a incidência parece ser semelhante a dados europeus mais recentes, que variam de 0,5 a 2,3/1.000

nascidos vivos (JUSTICE *et al* 2005; HUPPERTZ *et al*, 2006). Na América Central e América do Sul a incidência anual é menor do que nos outros continentes como, por exemplo, de 0,24/1.000 crianças menores de um ano na Venezuela, e de 0,33/1.000 crianças menores de dois anos no Chile (WHO, 2002).

Condições anatômicas desencadeadoras de intussuscepção são descobertas em menos de 15% dos casos. Vários fatores têm sido implicados na sua etiologia: fatores anatômicos (maior desproporção de tamanho entre a válvula ileocecal e o íleo em lactentes em comparação com crianças maiores) (CUNHA *et al*, 2005); fatores infecciosos, hiperperistalse e hiperplasia linfóide no íleo terminal secundária a infecções virais (NAVARRO *et al*, 2000) e fatores alimentares (MACKSOUD, 1998).

Ampla gama de vírus e bactérias tem sido identificada em pacientes com invaginação (BINES *et al*, 2006). Há indícios de que infecções virais das vias aéreas superiores com repercussões no tecido linfóide do íleo terminal (placas de Peyer), além de divertículo de Meckel, tumor, cisto, pólipos ou hematoma, possam servir de explicação para alguns casos de invaginação. Muitos agentes infecciosos têm sido identificados nos casos de invaginação primária, dentre os quais, destacam-se os adenovírus, identificados em 17 a 49% dos casos de invaginação em crianças; a hiperplasia nodular linfóide, que é encontrada em grande parte dessas infecções, parece predispor à ocorrência de invaginação (BINES, 2005). Os rotavírus foram isolados de algumas crianças com invaginação, porém, estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) (CDC, 2004; HABER *et al*, 2004), na Venezuela (PEREZ *et al*, 2003), no Chile (O'RYAN *et al* 2003; LUCERO *et al*, 2004), no México (VELAZQUEZ *et al*, 2004), no Panamá (SAEZ *et al*, 2004), na Nova Zelândia (CHEN *et al*, 2005) e na Austrália (JUSTICE *et al*, 2005), descreveram que não existe coincidência sazonal entre a ocorrência de casos de invaginação e infecções por rotavírus. As infecções por rotavírus causam hiperplasia nodular linfóide e aumento da espessura da parede intestinal, sendo possível que predisponham à invaginação (ROBINSON *et al*, 2004; BASS *et al*, 2004).

Esta é mais comum em crianças do sexo masculino, em irmãos de crianças que tiveram invaginação e em algumas etnias. Esses achados podem indicar que a ocorrência desse evento resulta de infecção em crianças geneticamente suscetíveis (BINES, 2005; BASS *et al*, 2004).

As doenças mais frequentemente associadas à invaginação são os pólipos, cistos e Divertículo de Meckel (KARABULUT *et al*, 2005). Pacientes portadores de Púrpura de Henoch-Shoenlein apresentam crises de dor abdominal, vômitos e sangue nas fezes, com quadro muito semelhante ao quadro de invaginação intestinal, todavia podem apresentar invaginação "verdadeira" devido a hematoma na parede das alças intestinais (HWANG *et al*, 2001). A etiologia da invaginação com causas patológicas - chamadas invaginações secundárias - tem relação direta com a faixa etária e ocorre geralmente em crianças maiores de três anos de idade e deve-se suspeitar de linfoma ileal ou linfossarcoma. Apesar de raros em crianças, os tumores de delgado manifestam-se geralmente com quadro de invaginação intestinal e são responsáveis por uma parcela significativa de invaginação recorrente (MACKSOUD, 1998; DANEMAN *et al*, 1998).

A invaginação pode ser classificada quanto à localização anatômica - alça delgada ou colônica - ou de acordo com a etiologia, em neoplásica, não neoplásica ou idiopática (CUNHA *et al*, 2005; MACKSOUD, 1998; HILTON *et al*, 1996).

O quadro clínico de invaginação é de dor abdominal aguda, com períodos de acalmia, em cólica, evoluindo para vômitos e eliminação de muco com sangue do tipo "geleia de morango"; nas crianças menores o primeiro sintoma é o vômito e na criança maior é a dor abdominal. A dor abdominal em cólica é acompanhada de palidez cutânea e contração dos membros inferiores. Nos intervalos da dor, a criança torna-se quieta e, eventualmente, apática, pálida e sonolenta; no início podem ocorrer vômitos reflexos da dor, e com a evolução, podem se tornar biliosos ou fecalóides devido ao quadro de obstrução intestinal (CUNHA *et al*, 2005; BRUCE *et al*, 1987; MACKSOUD, 1998).

Segundo Cunha (2005) a evacuação sanguinolenta (“geleia de morango”) ocorre, em geral, nas primeiras 24 horas; aparecendo, raramente, após dois dias do início do quadro. À medida que a doença progride, há elevação da temperatura e a dor aumenta, tornando-se evidentes os sinais de colapso circulatório.

A tríade clássica da invaginação - dor abdominal, massa palpável e muco do tipo “geleia de morango” - está presente em apenas um terço dos pacientes e muitas vezes o diagnóstico clínico da invaginação não é realizado nas crianças que procuram as emergências (HUPPERTZ *et al*, 2006).

No exame físico, em 85% dos casos, pode-se palpar uma tumoração tipo “chouriço” (Figura 2). Essa tumoração localiza-se no quadrante superior direito, com fossa ilíaca direita vazia (sinal de Dance); no toque retal evidencia-se a “geleia de morango” (MACKSOUD, 1998; HILTON *et al*, 1996; BHISSITKUL *et al*, 1992; LEE *et al*, 1989; RAGU, 1994).

Alguns casos de intussuscepção resolvem-se espontaneamente e quando tratada no início dos sintomas, a maior parte pode ser reduzida por enema ou cirurgia. Quando não tratada adequadamente, a maioria tem resultado fatal. É de extrema importância que se faça o diagnóstico precocemente e de maneira precisa, dentro das primeiras 24 horas do início dos sintomas, para que se tome a conduta mais adequada, com objetivo de prevenir as complicações de uma terapêutica tardia ou de condutas inadequadas. Caso o progresso da invaginação intestinal não seja tratado, a obstrução arterial pode resultar em necrose intestinal, perfuração, e possivelmente levar à morte (YOON *et al*, 2001; KOMBO *et al*, 2001).

O diagnóstico, além de clínico, conta com exames de imagens, podendo ser desde radiografias simples do abdome, radiografias contrastadas (clister opaco), bem como ecografia. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico dependendo da avaliação de cada caso (DANEMAN, 2003).

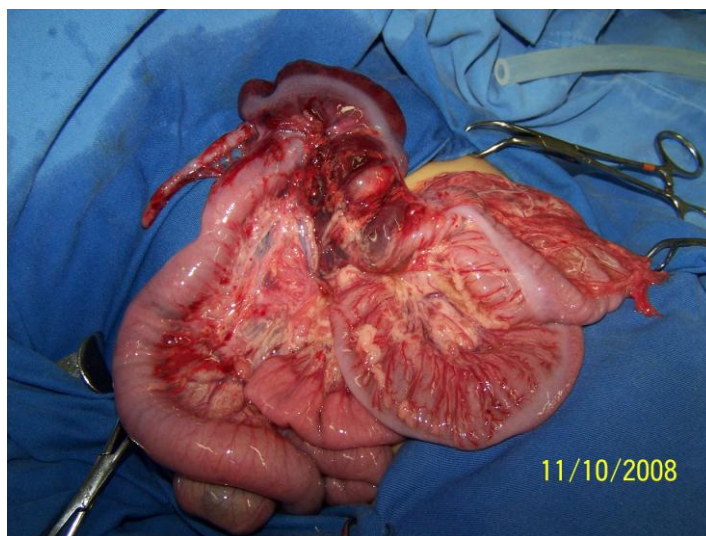


Foto: Soraya Fernanda Cerqueira Motta

Figura 2. Demonstração da tumoração tipo “chouriço” na invaginação intestinal, Salvador. Bahia, Brasil, outubro 2008

A Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica (ABCP), o Colégio Brasileiro de Radiologia e o Colégio Brasileiro de Cirurgiões recomendam que a investigação radiológica deva ser iniciada com radiografia simples de abdome, destacando que em 50% dos casos pode-se identificar massa opacificada represando os gases no colo transverso (Figura 3).



Foto: Soraya Fernanda Cerqueira Motta

Figura 3. Imagem de radiografia simples de abdômen. Massa opacificada represando os gases no colo transverso. Salvador/ Bahia, outubro de 2008

A ABCP recomenda que a ultrassonografia seja o exame de escolha para o diagnóstico da invaginação, devido a elevadas sensibilidade e especificidade, por não ser invasivo e, ainda, ser rápida, de menor custo, não expondo o paciente à radiação, e permitindo um diagnóstico acurado, além de mostrar imagens características do “alvo” (em cortes transversais) e “pseudo-rim” (em cortes longitudinais) (Figura 4) (ABCP, 2005; DANEMAN, 2003; SCHMUTZ *et al*, 1997; BHISSITKUL *et al*, 1994; RAGU,1994).

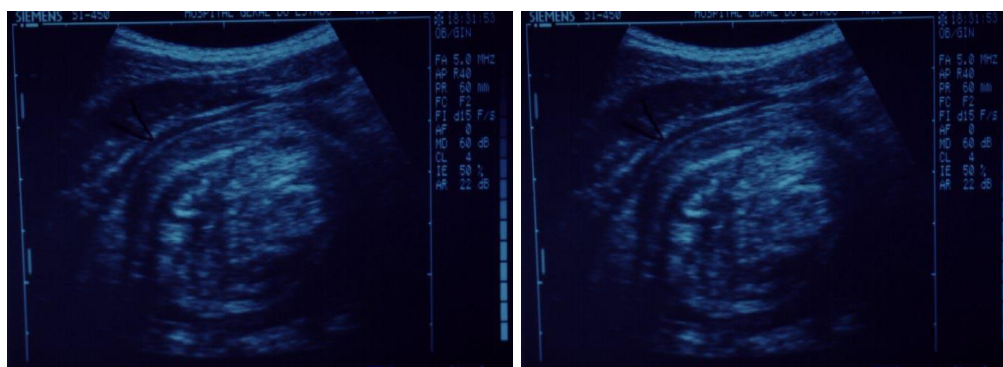


Foto: Dra. Soraya Fernanda Cerqueira Motta

Figura 4. Imagens características de invaginação: em forma de “alvo”, quando cortada transversalmente. Salvador/Bahia, outubro de 2008

Também se recomenda um clister opaco quando a ultrassonografia for duvidosa, para evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários em crianças com causas clínicas de sangramento retal, como colite infecciosa, síndrome hemolítico-urêmica e púrpura de Henoch-Schonlëin. Trata-se de um exame simples e rápido que pode confirmar um abdome cirúrgico. Esses métodos são altamente precisos no diagnóstico, com sensibilidade de 98% a 100% e especificidade de 88% a 100% (SHANBHOGUE *et al*, 1994; BAI *et al*, 2008).

O diagnóstico definitivo e o tratamento devem ser realizados no prazo de 24 horas de início dos sintomas. Após a definição do diagnóstico, o cirurgião deve escolher a melhor abordagem terapêutica para o paciente, conservadora ou cirúrgica, de acordo com a clínica apresentada e o resultado dos exames de imagem (HILTON *et al*, 1996; CUNHA *et al*, 2005). Caso não haja sinais de sofrimento intestinal, o procedimento terapêutico

pela redução hidrostática guiada por ultra-som é uma técnica simples e segura e tem a grande vantagem de não empregar radiação ionizante. O enema baritado é realizado como diagnóstico e também como possível procedimento terapêutico. O índice de sucesso na redução por enema varia de 42% a 80%. A redução também pode ser feita utilizando o ar como meio de contraste (BARTH, 2001). A cirurgia fica reservada para os casos em que a redução por enema esteja contra-indicada, como: 1) choque; 2) peritonite ou perfuração (Figura 5); 3) sinais de obstrução intestinal ou estado geral comprometido; 4) criança com mais de dois anos ou recém-nascido; 5) invaginação crônica; 6) invaginação com evolução maior que 48 horas; e 7) quando se encontra uma causa anatômica de invaginação ou quando a redução por enema fracassar (CUNHA *et al*, 2005; HADIDI *et al*, 1999).



Foto: Dra. Soraya Fernanda Cerqueira Motta

Figura 5. Demonstração de perfuração intestinal no diagnóstico tardio da invaginação intestinal, Salvador / Bahia. Brasil, janeiro de 2004

A redução por meio da laparoscopia foi descrita como uma alternativa à laparotomia convencional, com o objetivo de: minimizar o trauma cirúrgico;

aumentar o conforto dos pacientes no pós-operatório e minimizar a possibilidade de complicações pós-operatórias, especialmente aderências (KIA *et al*, 2005; LAAN *et al*, 2001). O prognóstico geralmente é bom, sendo baixo o índice de recorrência da invaginação após a redução.

A mortalidade por invaginação é relativamente baixa, mas pode aumentar dependendo do tempo de diagnóstico da invaginação. O tempo de permanência no ambiente hospitalar após a redução varia de acordo com a técnica utilizada, oscilando entre 24 e 48 horas de observação (AL-JAZAERI, 2006).

A ressecção intestinal deve ser realizada apenas quando houver evidências inconfundíveis de necrose de alça. Nas demais circunstâncias, será oportuno tentar desfazer a invaginação. A manobra cirúrgica apropriada neste sentido é a compressão na “cabeça” da invaginação, tentando empurrar a alça invaginada para fora da invaginante. Após sua redução, as alças intestinais devem ser palpadas cuidadosamente, pois em cerca de 10% dos casos encontra-se uma causa orgânica para a invaginação (BIROLINI, 1988; SIGMUND, 1994). A recidiva da invaginação ocorre em cerca de 5% a 10% dos casos, geralmente, de localização íleo-ileal. Podem simular íleo prolongado, pois ocorrem nas duas primeiras semanas de pós-operatório. A cirurgia é indicada em 75% dos casos e a redução é realizada sem necessidade de ressecção (STEVENSON, 1985).

Os estudos mais recentes publicados sobre invaginação têm dado pouca atenção ao cenário em que crianças são diagnosticadas após 24 horas do início dos sintomas. Em alguns países em desenvolvimento, um número considerável de crianças com invaginação, por algumas razões mal definidas, apresenta-se tardiamente ao profissional de saúde para serem tratadas. Essa apresentação tardia é um contribuinte significativo para o pior desfecho do tratamento relatado nesses locais (MEIER *et al*, 1996).

Este panorama é muito diferente na maioria dos relatos de países desenvolvidos, onde estudos indicam que o tempo até o diagnóstico, na maioria dos casos da invaginação na infância, foi de menos de 24 horas. (SAXENA *et al*, 2007; HUPPERTZ *et al*, 2006; JUSTICE *et al*, 2006).

1.2. Rotavírus

O rotavírus foi descrito pela primeira vez por Bishop, bióloga que estudava doenças gastrointestinais no Hospital Real de Crianças, em Melbourne, Austrália, há cerca de 38 anos (BISHOP *et al* 1973, In: LINHARES, 2002).

Remonta a 1976 o registro pioneiro quanto à detecção dos rotavírus no Brasil. Essa é a época em que apenas emergiam as primeiras evidências consubstanciando a relevância epidemiológica universal desses agentes como enteropatógenos (BISHOP *et al*, 1973; CANDEIAS *et al*, 1989), causadores de quadros diarreicos agudos e graves.

As doenças diarreicas agudas (DDA) são uma síndrome causada por diferentes agentes etiológicos, tais como as bactérias, vírus e parasitas, cuja manifestação predominante é o aumento do número de evacuações, com fezes aquosas ou de pouca consistência; em alguns casos há presença de muco e sangue. Podem ser acompanhadas de náusea, vômitos, febre e dor abdominal. No geral, a diarreia é auto limitada, com duração de dois a 14 dias. As formas variam desde as mais leves às mais graves, com desidratação e distúrbios eletrolíticos, principalmente, quando associadas à desnutrição (MS, 2009).

O rotavírus acomete o homem e os animais. Apenas os tipos de rotavírus A, B e C infectam o homem. Os do grupo A são responsáveis por 95% das infecções diarreicas no homem, o do grupo B tem sido responsável por diversas epidemias de diarreia na China e o do grupo C causa doenças primariamente em animais, mas tem sido identificado em alguns casos de gastroenterite humana (SBI, 2006; MS, 2006; KALIL *et al*, 2011; GLASS *et al*, 2005; LINHARES *et al*, 2002; RÁCZ, 2005).

A transmissão do rotavírus ocorre, predominantemente, por via feco-oral. As fezes da criança infectada apresentam altas concentrações de rotavírus que são excretados desde dois dias antes até 21 dias após o início dos sinais e sintomas. O rotavírus também é encontrado em brinquedos e superfícies de ambientes coletivos como pré-escolas e escolas, o que faz

com que sejam comuns os surtos nesses lugares. O período de incubação geralmente é inferior a 48 horas, com intervalo de um a sete dias, e a infecção pode ser assintomática ou causar diarreias de variadas intensidades, moderadas ou graves. As infecções por rotavírus podem ocorrer em qualquer idade, mas as doenças sintomáticas predominam na faixa etária de seis a 24 meses (LINHARES *et al*, 1989, BLACKLOW *et al*, 1991, KALIL *et al*, 2011). Os recém-nascidos raramente apresentam doença sintomática, devido à proteção conferida pelos anticorpos maternos; os prematuros, entretanto, podem apresentar quadro grave, com elevada letalidade. Em geral, adultos e crianças previamente infectados por rotavírus apresentam quadros assintomáticos ou leves de diarreia, quando expostos novamente (VELASQUEZ, 2000).

A rotavirose é a segunda causa de morte em menores de cinco anos de idade no mundo todo, sendo precedida apenas pelas infecções respiratórias. Segundo registros, morrem a cada dia 2.000 crianças com quadro diarreico causado por este agente. Embora a incidência da diarreia por rotavírus seja similar em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a mortalidade é cerca de 200 vezes maior nos países em desenvolvimento. Esse dado é atribuído à precariedade de acesso a terapia de reidratação e maior prevalência de desnutrição (PARASHAR, 2003).

Globalmente, estima-se que esses agentes virais sejam responsáveis por 114 milhões de episódios de diarreia por ano em todo o mundo, gerando 23 milhões de atendimentos médicos 2,4 milhões de hospitalizações e mais de 527.000 óbitos, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (GLASS *et al* 2005; BILCKE *et al*, 2008; SARTORI *et al*, 2008; MENDELSON *et al*, 2008; ZOMER *et al*, 2008; HUET *et al*, 2008; VALENCIA *et al*, 2008; PARASHAR *et al*, 2006).

Dados da Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Equador, Honduras, México, Panamá e Venezuela estimam que as proporções de crianças com gastroenterites tratadas nos hospitais variam de 11,4 a 60% dos casos, e, mais da metade das hospitalizações, deve-se ao sorotipo G1 (NIETO *et al*, 2008).

Os rotavírus assumem grande expressão epidemiológica, visto que, no contexto da mortalidade, 82% das ocorrências incidem nas regiões menos desenvolvidas do planeta, estimando-se que esses agentes se associem a 20% de todos os óbitos relacionados à diarreia entre crianças menores de cinco anos (PARASHAR *et al*, 2006).

No Brasil, pelo menos dois terços dos casos diarreicos por rotavírus ocorrem na faixa etária entre seis a 24 meses, acarretando 90.000 hospitalizações, somente no primeiro ano de vida (LINHARES, 2002). Estudos têm demonstrado que nas regiões com climas temperados (Sul, Sudeste e Centro-Oeste) há maior incidência de diarreia por rotavírus são nos meses mais quentes (maio a setembro), enquanto nas regiões tropicais (Norte e Nordeste) a infecção por rotavírus ocorre com a mesma magnitude durante todos os meses (MUNFORD *et al*, 2007).

Segundo Sartori (2008), a estimativa de proporção do total das diarreias que estão associadas ao rotavírus no Brasil, foi para os casos leves 7,9%; entre os moderados foi de 12,5%, com mínimo de 8% e máximo de 17,9%; e graves de 29,2%, com mínimo de 21% e máximo de 36% (SARTORI *et al*, 2008).

Os óbitos por rotavírus assumem maior impacto nos países em desenvolvimento, mas os indicadores de morbidade revelam-se similares aos dos países desenvolvidos, apesar das condições satisfatórias de saneamento nesses países. Ressalta-se, com isso, a importância epidemiológica desses vírus e a constatação de que o acesso a uma vacina eficaz configura-se como única medida no controle e na profilaxia da doença causada por esses agentes (BISHOP, 1993).

No Brasil, a mortalidade e o número de hospitalizações por diarreia em crianças menores de cinco anos, e em particular no primeiro ano de vida, diminuíram significativamente desde a década de 1980, tanto pela diminuição da incidência, quanto pela maior acessibilidade aos serviços de saúde e a disseminação do uso da terapia de reidratação oral pelas mães. Entretanto, persistem as diferenças regionais e socioeconômicas na morbimortalidade associada às diarreias (SASTRY, 2005). Segundo Sartori

(2008) no Brasil, a estimativa dos óbitos por diarreias que é atribuível ao rotavírus entre os casos graves de diarreia foi de 29,2%, de um total de 2.913 óbitos (SARTORI *et al*, 2008).

Dados obtidos do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde no Brasil registraram no período de 2000 a 2010, um total de 664.904 óbitos por todas as causas em menores de cinco anos, sendo que 86% (572.407) ocorreram em menor de um ano idade. Do total de óbitos neste período, 3,2% (18.394) foram por doenças diarreicas infecciosas. Ao se analisar a Tabela 1, observa-se que o número de casos de óbitos em menores de um ano de idade reduziu gradativamente no período de 2000 a 2005, antes da inclusão da vacina contra o rotavírus. A redução tornou-se mais acentuada no período de 2007 a 2010, após a introdução da vacina. Comparando 2005 com 2007, os dados mostram que em 2005 eram notificados 1.825 óbitos por diarreias infecciosas e em 2007 foram notificados 1.141 óbitos, houve uma redução de 37,5% (684) de óbitos já no primeiro ano após a inclusão da vacina; quando comparamos 2005 com 2010, observa-se que houve uma redução de 66% (1.203) dos óbitos em menores de um ano de idade. Já na faixa etária de 1 a 4 anos comparando 2005 em relação a 2007, a redução foi de 26,2% (117); e quando comparamos 2005 com 2010 observa-se uma queda ainda maior: 49% (218) dos óbitos; analisando-se os resultados por faixas etárias, verificamos que houve maior impacto da vacinação nos menores de um ano de idade quando comparados com a faixa etária de um a quatro anos e de um modo geral, foram evitados 1.411 óbitos por doenças diarreicas infecciosas em menores de 5 anos de idade no período de 2007 a 2010. A taxa de letalidade variou de 3,84 em 2005 para 2,36 em 2010 em menores de um ano de idade, já em crianças de 1 a 4 anos variou 0,57 em 2005 para 0,34 em 2010 (Tabela 1).

Tabela 1. Número de óbitos, coeficiente de mortalidade e taxa de letalidade por diarreias infecciosas segundo ano e faixas etárias, em menores de cinco anos. Brasil, 2000 - 2010

Ano	Óbitos Diarreia Infecciosa < 1 ano	Coeficiente Mortalidade < 1 ano	Coeficiente Letalidade <1 ano	Óbitos Diarreia Infecciosa 1 a 4 anos	Coeficiente Mortalidade 1 a 4 anos	Coeficiente Letalidade 1 a 4 anos
2000	2.738	85,2	4,96	541	45,2	0,91
2001	2.368	72,5	4,58	491	47,4	0,77
2002	2.250	68,0	4,46	495	52,9	0,69
2003	2.196	65,5	4,31	483	56,5	0,62
2004	1.851	54,5	3,92	470	53,3	0,63
2005	1.825	52,1	4,00	448	54,4	0,57
2006	1.607	45,2	3,84	410	56,3	0,50
2007	1.141	35,8	3,74	331	46,7	0,53
2008	991	32,1	3,61	307	49,1	0,48
2009	805	26,7	3,18	317	44,7	0,56
2010	622	22,9	2,36	230	61,2	0,34

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) em 25/04/2012
 Nota: Coef. Mortalidade x 100.000 e letalidade x 100

Na Figura 6, pode-se observar em escala logarítmica, o coeficiente de mortalidade e de letalidade da doença diarreica infecciosa no período de 2000 a 2010, o que evidencia uma queda mais acentuada dos indicadores a partir de 2007, sendo esta queda mais evidenciada a partir do ano de 2009.

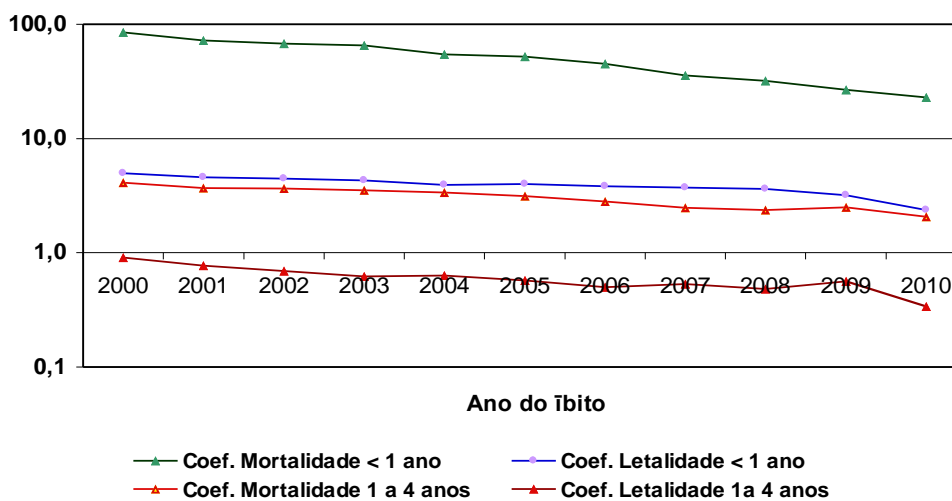


Figura 6. Coeficiente de mortalidade de doença diarreica por 100.000 menores de cinco anos e coeficiente de letalidade por 100, por faixa etária. Brasil, 2000 - 2010

Algumas estratégias têm sido utilizadas para reduzir a morbidade e mortalidade por doenças infecciosas intestinais (diarreia) em países desenvolvidos e industrializados, tais como: 1) o saneamento, que não tem sido suficiente, e se configura como de efetividade limitada; 2) melhora da nutrição, o que melhora a recuperação, mas não reduz a incidência; 3) o aleitamento materno, o qual diminui o risco de diarreia em geral e possivelmente retarda o início do quadro diarreico; 4) a terapia oral – TRO excelente método para o tratamento da desidratação, no entanto, esta ação não é preventiva e não é empregada universalmente; e, 5) a vacina de rotavírus, considerada a principal estratégia para prevenir a infecção por este agente (WHO, 2007). O efetivo controle das gastroenterites por rotavírus condiciona-se ao uso de uma vacina eficaz para uso corrente ao longo do primeiro semestre de vida, e está fundamentada na singularidade que permeia a epidemiologia das infecções por esses vírus e pelos coeficientes de incidência da doença nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento (BRESEE *et al*, 1999).

1.3. Vacinas contra Rotavírus e relação com invaginação intestinal

Nas duas últimas décadas ocorreram grandes avanços no desenvolvimento de vacina para infecções por rotavírus.

A amostra de origem bovina P6[1] G6, chamada de RIT 4237 foi obtida em 1971, a partir da amostra NCDV (Nebraska calf diarrhea vírus), após passagens sucessivas em culturas de tecidos e adaptação às temperaturas progressivamente mais baixas; o primeiro teste, conduzido na Finlândia, envolvendo crianças de seis a 12 meses, com esquemas de uma ou duas doses, demonstraram 55% a 62% de proteção contra diarreias por rotavírus em geral, e 80% a 89% quanto aos episódios mais graves (VESIKARI *et al*, 1991; GLASS, 2006).

Também foram realizados estudos em Gâmbia (HANLON *et al*, 1987) e em Ruanda (DE MOL *et al*, 1986), demonstrando que a imunidade podia ser induzida com uma vacina oral viva e que não apresentava eventos adversos sérios. No entanto, nos ensaios clínicos conduzidos em Lima, no Peru, a proteção sob esquema de três doses alcançou 40% nas diarreias em geral e 75% frente aos episódios de diarreias mais graves (LANATA *et al*, 1989). Estes últimos estudos apresentaram inconsistências com a RIT 4237 e as investigações com este imunizante foram descontinuadas devido às baixas imunogenicidade e eficácia observada em países tropicais (GLASS 2006; LINHARES *et al*, 2000).

Sorotipos de rotavírus foram primeiramente descritos em 1980 (BEARDS *et al* 1980) e já no ano seguinte, o rotavírus foi cultivado em culturas de células derivadas de rins de macaco, pela adição de tripsina¹, em meio de cultura, esta capacidade do rotavírus crescer em cultura acelerou o ritmo da investigação de uma nova vacina, e, em meados da década de 1980 a primeira candidata a vacina, a partir de cultura celular, estava sendo avaliada (VESIKARI *et al*, 1985).

¹ Enzima encontrada no duodeno de mamíferos e agora conhecida por ser essencial para rotavírus para replicar (URASAWA *et al*, 1981)

Por meio desta descoberta, em 1981, na Pensilvânia, foi desenvolvida uma vacina monovalente de origem bovina a partir de cepas isoladas de uma amostra oriunda das fezes diarreicas de um bezerro recém-nascido chamada de Wistar Calf 3 (WC3, P7[5]G6), atenuada após 12 passagens e em cultura de células de rim de macaco. Os primeiros testes foram realizados na Filadélfia EUA, e demonstraram 76% de eficácia para diarreias por rotavírus e 100% de eficácia nos casos mais graves, quando administrada em uma única dose (CLARK *et al*, 1988); no entanto, no contexto de ensaios clínicos realizados em países em desenvolvimento, denotaram-se graus variáveis de proteção (0% a 50%). Esses estudos mostraram-se inconsistentes e, por isso, não foi considerada como uma vacina candidata (LINHARES *et al*, 2000; CLARK *et al*, 1988).

Outra vacina de origem animal, com amostras MMU 18006 isolada de um macaco com diarreia (RRV1 – *rhesus rotavirus vaccine*, P5 [3]G3), com especificidade antigênica para o sorotipo G3 do rotavirus humano, foi testada em crianças e considerada como candidata após passagem por cultura celular e com resultados de eficácia muito variáveis, mostrando-se mais imunogênica e reatogênica em crianças com idades inferiores há seis meses. Essa vacina foi testada nos EUA, Finlândia, Suécia e Venezuela, com amplas variações na eficácia, tendo apenas os resultados da Venezuela como satisfatórios, com níveis protetores registrados de 70% contra todos os casos de diarreias e 100% frente aos casos mais graves (PEREZ *et al*, 1990).

Em 1985, foi produzida uma vacina isolada através da amostra LLR de vírus atenuado de origem animal e derivada de carneiro (LLR- P[10]G12) produzida pelo Lanzhou Institute of Biological Products, licenciada apenas na China para seu uso exclusivo, administrada em dose única entre dois e 24 meses de idade, com eficácia de 73%. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou à China, que fossem realizados estudos mais amplos e representativos que justificassem o uso efetivo da vacina no país (WHO, 2000).

Como a proteção induzida por essas vacinas monovalentes era inconsistente, os pesquisadores focaram seus esforços em produzir uma vacina mais parecida com o vírus humano. Diante destas limitações, procedeu-se ao desenvolvimento de vacinas chamadas de segunda geração de natureza antigênica polivalente com objetivo de ampliar a eficácia dos sorotipos predominantes (KALIL, *et al*, 2011).

As primeiras vacinas geneticamente modificadas compreendiam duas especificidades antigênicas, incluídos os rotavírus de origem animal (10 genes) e humano (um gene, "9"), mostrando resultados inconsistentes e reforçaram o conceito de que apenas produtos no mínimo tetravalentes induziriam efetiva proteção (LINHARES, 2000). Entre os preparados que se mostraram mais promissores foram a RRV-TV, (rhesus-human, reassortant, tetravalente rotavírus vaccine), que reunia três rotavírus mais circulantes, os tipos G1, G2, e G4, e o do gene nove (9) humano, e a própria amostra RRV, homóloga ao G3 (Foster *et al*, 1998). Estudos de fase I mostraram que a RRV-TV era uma vacina isenta de eventos adversos importantes e demonstrou-se imunogênica com soroconversão de 66% a 83%; já para os sorotipos G1 e G4 a imunogenicidade foi baixa, em geral de 20% a 40% de soroconversão (LINHARES *et al*, 2000, PEREZ *et al*, 1990).

A eficácia da RRV-TV foi avaliada por meio de sete estudos conduzidos em cinco países, sobre duas concentrações distintas por dose. Os resultados satisfatórios alcançados pela vacina, com baixa concentração, nos Estados Unidos (EUA), induziram níveis protetores apenas parciais quando avaliados na América do Sul, no entanto, os estudos com a tetravalente na sua maior concentração, conduzidos na Finlândia, EUA e Venezuela se mostraram eficazes e imunogênicas com proteção de 80% a 100% quanto aos casos mais graves de diarreia (LINHARES *et al*, 2000; BRESSE *et al*, 1999; RENNELS *et al*, 1995).

No Brasil, a primeira avaliação de uma "candidata" à vacina contra rotavírus transcorreu na primeira metade da década de 1990, em Belém do Pará. O imunizante empregado neste estudo consistia na amostra da vacina tetravalente, reunindo rotavírus de origens símia e humana, desenvolvida no

National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América (MIDTHUN *et al*, 1985). Esta vacina utilizada como candidata no Brasil originalmente designada *rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine*, *RRV-TV*, reúne quatro cepas atenuadas distintas, três amostras com especificidades antigênicas para G1, G2 e G4, obtidas por reestruturação genômica *in vitro*, envolvendo rotavírus de origens humana e símia (*RRV*); e a própria cepa *RRV*, homóloga ao G3.

Em Belém, a *RRV-TV*, na concentração de 4×10^4 *plaque-forming units*, *pfu/dose* foi avaliada no tocante à sua inocuidade, imunogenicidade e eficácia, fundamentado em estudo prospectivo ao longo de dois anos. O teste envolveu 540 crianças a quem se administraram três doses de vacina ou placebo, em iguais proporções, aos 1º, 3º e 5º meses de vida (LINHARES *et al*, 1996). Os efeitos colaterais atribuídos à *RRV-TV* revelaram-se inexpressivos, restringindo-se a hipertermia leve em apenas 3% dos indivíduos vacinados, relatada de três a cinco dias após administração da primeira dose.

Em 1991, a Agência Americana de Controle de Alimentos e Fármacos (FDA), concedeu permissão para a companhia farmacêutica *Wyeth Ayerst* produzir e testar essa vacina, nomeada como *Rotashield*. Foi possível a avaliação da inocuidade da imunogenicidade e da eficácia de três doses de uma vacina tetravalente ao longo dos cinco anos seguintes.

Em agosto de 1998 foi licenciada pela FDA, a primeira vacina contra rotavírus, *RRV-TV* (*Rotashield*®, *Wyeth Lederle-Vacinas*). Essa vacina foi recomendada pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do Center for Disease Control and Prevention (CDC) e pela Academia Americana de Pediatria para imunização de todas as crianças americanas na rotina, em esquema de três doses, aos dois, quatro e seis meses de idade (BRESEE *et al*, 1999).

Em 1999, nove meses após a introdução da vacina, mais de 600 mil crianças haviam recebido 1,2 milhões de doses da vacina, tendo sido identificado pelos técnicos CDC um aumento do número de casos de invaginação intestinal nos primeiros 14 dias após a primeira dose. Um total

de 114 casos de eventos adversos associados à vacina foi relatado através do sistema de informação de eventos adversos, e 99 dos casos foram confirmados como invaginação intestinal. Foi conduzida pelo CDC uma análise com os 99 casos de invaginação intestinal notificados em crianças vacinadas com a Rotashield que descreveu 60 eventos adversos ocorridos em uma semana após à vacinação contra o rotavírus: 49 eventos com a primeira dose, 10 eventos com a segunda dose e um evento com a terceira dose. Atualmente prevalece o consenso de que o risco de invaginação inerente a vacina Rotashield foi de 1/10.000 crianças vacinadas (CDC, 2004).

Estudos de caso-controle e de coorte estimaram uma forte associação temporal entre o uso da vacina Rotashield e a ocorrência de invaginação intestinal, principalmente, após aplicação da primeira dose, de 1/11.000 doses aplicadas (CDC, 1999). Posteriormente, esse risco foi recalculado em 1/30.000 crianças vacinadas com a primeira dose da vacina e na faixa etária de seis e 12 semanas de vida (SIMONSEN *et al*, 2005).

Outros estudos associaram o risco com a idade; de acordo com Glass (2006) crianças com menos de três meses eram menos afetadas do que as crianças com maior idade. O risco de uma criança ter invaginação com a vacina rotavírus mostrou-se substancialmente maior quando a primeira dose era administrada após os três meses de idade; menos da metade das crianças receberam a vacina depois dos três meses de idade, porém 81% dos casos de invaginação ocorreram nessas crianças (SIMONSEN *et al*, 2005).

Em julho de 1999, em decorrência desses eventos adversos, o CDC determinou a suspensão temporária do uso da vacina Rotashield nos Estados Unidos, com base em relatos sobre a ocorrência de invaginação intestinal associada temporalmente à vacina Rotashield (CDC, 1999). Paralelamente a *Wyeth Lederle Vaccines* em conjunto com a FDA assumiram a iniciativa e a vacina Rotashield foi retirada voluntariamente de circulação pelo laboratório produtor para evitar maior repercussão (BINES, 2005; CDC, 1999). Apesar de a invaginação intestinal ser rara em lactentes,

permanece ainda incerto o exato mecanismo responsável pelo desencadeamento de invaginação nos lactentes que receberam a vacina Rotashield (LINHARES *et al*, 2000; GLASS, 2005).

Quanto à relação da vacina RRV-TV com a invaginação, há fortes evidências de que a associação não tenha sido casual. Antes do licenciamento da vacina, já havia sido constatado um maior número de casos de invaginação em crianças vacinadas, em relação ao grupo placebo, porém, a associação não era estatisticamente significativa e a vacina foi licenciada, com orientação para vigilância desse evento adverso, em estudo de fase IV (BINES, 2005).

A relação entre vacinação contra o rotavírus e invaginação intestinal foi então investigada e começou-se a suspeitar que o problema fosse específico das cepas de macaco; devido à importância das doenças causadas por rotavírus, e levando em conta os riscos e benefícios frente à morbidade e mortalidade decorrente das infecções por rotavírus, dois fabricantes de vacinas renovaram seu interesse na produção e foram desenvolvidas duas novas vacinas de rotavírus vivos para uso oral, uma vacina monovalente de rotavírus humano atenuado (G1P[8]) - Rotarix - e uma vacina pentavalente combinada humano-bovina (G1, G2, G3, G4 e P[8]) - Rotateq (VESIKARI, 2006).

No início do ano 2000, a OMS, em um evento denominado, "*Future Direction for Rotavírus Vaccine Research in Developing Countries*", havia destacado como recomendações os seguintes pontos: 1) Rápido desenvolvimento de novas candidatas à vacina contra rotavírus, cabendo avaliar-se compulsoriamente, nos futuros testes de campo, o potencial de risco representado pela invaginação; 2) Condução simultânea destes novos estudos nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimentos; e 3) uso de protocolo básico visando ao dimensionamento da morbidade e da mortalidade advindas da doença causada pelos rotavírus nas regiões menos desenvolvidas do planeta.

No contexto de novas vacinas polivalentes destacaram-se: a vacina tetravalente oriunda da amostra WC3, e que compreende as especificidades

antigênicas G1, G2, G3 e PI A (8) com a introdução de três doses. Os resultados dos estudos nos EUA revelaram níveis protetores de 100% em relação aos quadros de diarreia mais graves (CLARK *et al*, 2004). A partir dessa preparação foi acrescentado o tipo G4, dotando o produto original de mais amplo espectro antigênico, resultando a preparação vacinal pentavalente, chamada de Rotateq. Recentes estudos mostraram 100% de eficácia frente a episódios de diarreias graves por rotavírus. Os estudos de fase III conduzidos em vários países, envolvendo mais de 70 mil crianças também caracterizaram a segurança do produto, particularmente, quanto à ocorrência de invaginação (HEATON, 2004, WHO, 2000).

Em 2000, teve início um estudo com uma vacina oral atenuada, usando-se apenas um tipo de vírus (monovalente) e de origem humana. A vacina foi a RIX 4414 (Rotarix®) desenvolvida pela *GlaxoSmithKline* (GSK) Biologicals, Rixensart, Bélgica. Os estudos com essa vacina abrangeram mais de 72 mil crianças em 20 países e foram realizados pelo menos 15 ensaios clínicos. A vacina Rotarix, apresentou-se com elevada imunogenicidade, eficácia e segurança, e os estudos de seguimento desta vacina comprovaram que não havia relação entre o uso da vacina Rotarix e o surgimento de casos de invaginação intestinal.

Das novas vacinas que foram desenvolvidas contra rotavírus apenas a Rotarix (GSK) e a RotaTeq (Merck) foram submetidas a estudos de fase III com mais de 60.000 crianças (GLASS *et al*, 2005), apresentando baixa reatogenicidade quando comparadas com placebo e sem associação com invaginação intestinal. Ressalta-se que nos estudos de fase III, a primeira dose da Rotarix e da RotaTeq foi administrada em crianças com menos de três meses de idade. Portanto, não há informações sobre a segurança dessas vacinas se a primeira dose for administrada em lactentes com mais de três meses de idade (SIMONSEN *et al*, 2005).

Um ensaio clínico controlado randomizado, realizado no Brasil, no México e na Venezuela, com crianças entre seis a 12 semanas de idade utilizando a vacina Rotarix, apontou uma eficácia de 66 a 86% contra gastroenterite grave, com 88% de eficácia (IC 95%: 48,0 a 99,0) associada ao

sorotipo G1, declinando para 77% (IC 95%: 18,0 a 96,0) para o sorotipo G9 (VESIKARI, 2006).

Ensaio clínico controlado realizado mais recentemente para avaliar a eficácia da vacina oral contra rotavírus humano para prevenir gastroenterite nos dois primeiros anos de vida de crianças nos países da Europa, demonstrou uma eficácia da vacina Rotarix de 90,4% para gastroenterite aguda severa, e contra a maioria dos outros sorotipos do vírus circulantes mais frequentes: G1 96,4% (IC 95%: 90,4 a 99,1); G2, 85,5% (IC 95%: 24,0 a 98,5); G3, 93,7%, (IC 95%: 52,8 a 99,9); G4, 95,4% (IC 95%: 68,3 a 99,9); G9, 85% (IC 95%: 71,7 a 92,6) (VESIKARI, 2006).

Deve ser ressaltado que alguns estudos encontraram eficácia da vacina com a administração de apenas uma dose (105,5 ffu), conferindo uma proteção de 63,5% (IC 95%: 29,5 a 81,0) para gastroenterites em geral e de 73,0% (IC 95%: 25,3 a 90,9) para gastroenterites graves (MS, 2006).

Outro ensaio clínico realizado pela GlaxoSmithKline em 10 países da América Latina no período de 2003 a 2005, em crianças entre seis a 13 semanas, que foram acompanhadas por dois anos após a data da segunda dose da vacina, estimou uma eficácia vacinal de 80,5%, (IC 95%: 71,3 a 87,1) a 82,1%, (IC 95%: 64,6 a 91,9) contra o sorotipo selvagem G1; 77,5%, (IC 95%: 64,7 a 86,2) contra todas as cepas diferentes de G1 e 80,5%, (IC 95%: 67,9 a 88,8) contra todas as cepas diferentes de G1P[8] (LINHARES, 2008).

Esses estudos demonstraram que as novas vacinas contra o rotavírus eram seguras, ou seja, não estavam associadas aos eventos adversos graves. A eficácia da vacina foi de 88 % (IC 95 %: 44,0 a 99,0) para $10^{5,8}$ ffu (unidade formadora de colônias) contra as formas graves de gastroenterite causada pelo tipo G1 e 77 % (IC 95%: 18,0 a 96,0) para o tipo G9. Esses estudos contribuíram para a tomada de decisão pela demonstração de que duas doses da vacina seriam altamente eficazes na prevenção das gastroenterites graves (RUIZ *et al*, 2006).

As vacinas contra o rotavírus Rotarix e Rotateq demonstraram eficácia contra doenças graves e hospitalizações com bom perfil de

segurança nos grandes ensaios clínicos de fase III. Porém, essas vacinas não foram usadas em larga escala nos programas de vacinação de rotina em todo o mundo. A OMS e o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE) analisaram os resultados dos ensaios de segurança e de eficácia das vacinas contra o rotavírus Rotarix e Rotateq, considerando-os favoráveis e recomendaram a sua inclusão em todos os programas nacionais de imunização das regiões e os países onde a eficácia da vacina tinha sido confirmada por ensaios clínicos. Para evitar qualquer aumento do risco de invaginação intestinal, recomendou também que a primeira dose da vacina contra o rotavírus fosse administrada antes das 12 semanas de idade da criança; a segunda dose deveria ser concluída até 24 semanas de idade da criança para vacina Rotarix e 32 semanas de idade para vacina RotaTeq (WHO, 2007).

A vacina da GlaxoSmithKline, Rotarix, foi testada principalmente na América Latina e desde 2004 foi aprovada por mais de 20 países e pela União Europeia. A Merck, ao contrário, concentrou-se primeiro no mercado americano, objetivando provar que sua vacina, RotaTeq, era segura, para depois introduzi-la em outros países. A Merck recebeu aprovação no México e nos Estados Unidos e espera sua aprovação na Europa. Atualmente a Índia, China, Indonésia e Brasil estão preparando vacinas orais contra rotavírus vivo e estas novas vacinas abriram uma perspectiva de vitória contra o rotavírus (WHO, 2000).

A vacina sob o nome de Rotarix, comercializada e produzida pelo laboratório *GlaxoSmithKline Biologicals*, é caracterizada por ser uma vacina atenuada, monovalente (sorotipo G1P[8]), contendo a cepa RIX4414, derivada da dose infecciosa mediana da cultura celular (CCID50) de $10^{6,4}$ da cepa 89-12 RHA, produzida pelo vírus humano que potencialmente causa a doença; ao ser enfraquecido por meio de um método convencional de cultura celular, fica incapaz de causar sintomas, mas replica-se suficientemente para provocar resposta imunológica (RUIZ *et al*, 2006). Sua reconstituição é feita com um diluente composto de carbonato de cálcio, goma de xantana e água. Sua administração é feita por via oral em duas

doses; a primeira dose é aplicada em crianças com idade entre seis e 13 semanas, e a segunda dose é aplicada entre 13 a 22 semanas; o intervalo mínimo preconizado entre a primeira e a segunda dose é de 30 dias, podendo ser aplicada concomitantemente com as demais vacinas. Devem ser levadas em conta algumas contra-indicações, tais como: alergia grave a alguns componentes da vacina ou a doses prévias (urticária disseminada, laringoespasma, broncoespasmo, choque anafilático); imunodeficiência ou uso de medicamentos imunossupressores (quimioterápicos ou corticosteroíde com dose maior que 2mg/kg por duas semanas ou mais); história de alguma doença gastrointestinal crônica; má formação congênita do trato digestivo ou história de invaginação intestinal.

No Brasil, a ANVISA concedeu a licença da vacina oral contra o rotavírus (VORH), chamada Rotarix, em julho de 2005, sob o registro do produto nº 10107024300, publicado no DOU, em 11 de julho de 2005. Em março de 2006, o Ministério da Saúde adotou a vacina contra o rotavírus no calendário básico de vacinação. O Brasil foi um dos primeiros países a utilizar a vacina Rotarix em larga escala, tornando-se necessária a implementação do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação já implantado no Brasil desde 1993, para detecção de eventual ocorrência de invaginação intestinal ou de qualquer outro evento adverso muito raro.

À medida que essas vacinas são introduzidas em programas de imunização, é de alta prioridade o acompanhamento do seu impacto. Existem fatores que podem interferir na efetividade das vacinas contra rotavírus, como a passagem de anticorpos por via transplacentária, aleitamento materno, condição nutricional, infecções mistas por rotavírus com outros vírus e bactérias, diversidade de sorotipos e subtipos capazes de produzir doença em humanos, emergência de novas cepas (mutações ou reagrupamento genético) humanas ou animais, imunidade coletiva e cobertura vacinal (BERNSTEIN *et al*, 1999; BERNSTEIN *et al*, 2002; VESIKARI *et al*, 2004; LINHARES *et al*, 2005; CLARK *et al*, 2003; CLARK *et al*, 2004; FISCHER *et al*, 2005).

Em 2008, dois anos após a vacina ter sido adotada no Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde elegeu como prioridade a realização de pesquisas de efetividade e de monitoramento da segurança da vacina contra rotavírus utilizada e comercializada no Brasil. As pesquisas tinham o objetivo de acumular evidências sobre a sua efetividade e segurança, além de contribuir para a definição e adoção de ações efetivas relativas à prevenção e redução da morbidade, especialmente do número de hospitalizações. O estudo de efetividade da vacina contra o rotavírus encontra-se em fase final e em março de 2010 foi concluída a pesquisa de “Monitoramento da segurança da vacina oral contra rotavírus utilizada e comercializada no Brasil”.

Além das pesquisas, no Brasil, qualquer evento clínico indesejável que ocorra após a administração desta vacina isoladamente, ou em concomitância com outra vacina, deve ser investigado e notificado por meio do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). A investigação deve seguir os mesmos princípios já adotados pela vigilância epidemiológica, objetivando esclarecer o diagnóstico e a sua etiologia. Um diagnóstico diferencial deve ser realizado de forma adequada para que situações não relacionadas à vacinação não sejam imputadas à mesma (BRASIL. MS, 2006).

Segundo as recomendações da OMS, durante a vigilância pós-comercialização, devem-se observar os seguintes aspectos: 1) monitoramento da segurança das vacinas de rotavírus entre as crianças nos países Latino-Americanos; 2) tomada de decisões com base em evidências sobre a manutenção ou modificação do programa de vacina de rotavírus na região da América Latina; 3) *advocacy* para mais recursos para a introdução das vacinas de rotavírus nos países com maior carga da doença, demonstrando a efetividade e segurança da vacinas de rotavírus; e 4) identificação de barreiras que possam afetar o desempenho das vacinas de rotavírus no cenário do mundo real.

De agosto de 2008 a janeiro de 2010, o Ministério da Saúde do Brasil participou do estudo multicêntrico e internacional de monitoramento da

segurança da vacina oral contra o rotavírus humano (VORH) para determinar se existe uma associação entre esta vacina e a ocorrência de invaginação intestinal ou intussuscepção. A VORH utilizada no Brasil é composta de vírus vivo-atenuado de rotavírus humano, produzida pelo Instituto de Tecnologias em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) por meio de uma transferência de tecnologia do laboratório *GlaxoSmithKline*, comercializada internacionalmente como Rotarix. O estudo foi financiado pela Aliança Global para Vacinas (GAVI Alliance), e contou com o apoio dos *Centers Control Diseases and Prevention* (CDC), Atlanta/EUA e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

No Brasil, o estudo foi coordenado pela Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), em colaboração com sete Secretarias Estaduais e Capitais de Saúde da Bahia, Ceará, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo. O estudo também foi realizado na Cidade do México. Os resultados mostraram aumento estatisticamente significativo no risco de invaginação aos sete dias após a administração da VORH. Na Cidade do México, as chances de relação com a vacina foram de 5,3 vezes aos sete dias após a 1ª dose da vacina; e, no Brasil as chances foram de 1,9 a 2,6 vezes aos sete dias após a 2ª dose da vacina, quando comparadas com as chances em outro período de tempo ou com crianças controles, sem intussuscepção. (MANISH *et al*, 2011).

Esse foi o maior estudo de segurança pós-licenciamento com a VORH. Os resultados foram apresentados ao Comitê Técnicos Assessor de Imunizações (CTAI) do Ministério da Saúde, na sua reunião de dezembro de 2010.

2. JUSTIFICATIVA

O Brasil introduziu a vacina rotavírus no ano de 2006. Estudos têm relatado a associação temporal de invaginação intestinal com a primeira dose da vacina Rotashield[®] nos Estados Unidos e no México com a Rotateq[®]; no Brasil esta associação ocorreu com a segunda dose de Rotarix[®].

Existem várias lacunas no conhecimento quanto à etiologia, epidemiologia e fisiopatologia da invaginação. Os casos continuarão a ocorrer independentemente do uso da vacina contra rotavírus. O trabalho da vigilância epidemiológica é promover uma boa investigação dos casos e levantar dados suficientes para indicar se há ou não há um aumento real de casos de invaginação em associação com a vacina.

Considerando a nova informação sobre aumento no risco de invaginação intestinal após a segunda dose da vacina oral contra rotavirus utilizada no Brasil e a desconhecida incidência da invaginação intestinal na população brasileira, e para entender o comportamento da invaginação intestinal quanto à sua ocorrência, foi realizado estudo com o objetivo de descrever clínico-epidemiologicamente os casos de invaginação intestinal em menores de um ano, antes e após a introdução da vacina contra o rotavírus no Brasil.

A atual pesquisa é uma extensão do estudo de “Monitoramento da segurança da vacina oral contra rotavírus utilizada e comercializada no Brasil”. Fundamenta-se pela necessidade de informações que ainda não foram descritas no país e servirão de linha de base para futuros estudos de acompanhamento quanto à segurança da vacina.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Descrever clínico-epidemiologicamente os casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, antes e depois da introdução da vacina oral contra o rotavírus no calendário básico de vacinação do Brasil.

3.2. Objetivos específicos

- Estimar o coeficiente de incidência, mortalidade e taxa de letalidade da invaginação intestinal nas 27 Unidades Federadas, no período de 2000 a 2010.
- Descrever os casos de invaginação intestinal antes e após a introdução da vacina oral contra o rotavírus em sete unidades federadas sentinelas, no período de 2001 a 2009.
- Estimar os coeficientes de incidência, mortalidade, taxa de letalidade e internação por invaginação intestinal antes e após a introdução da vacina oral contra o rotavírus em sete unidades federadas sentinelas, no período de 2001 a 2009.
- Descrever os coeficientes de incidência e de mortalidade por doenças diarreicas e por invaginação intestinal e comparar esses indicadores com as coberturas vacinais de rotavírus.

4. MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Estudo epidemiológico com dois componentes:

- Estudo ecológico descritivo do comportamento dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade da invaginação intestinal e das doenças diarreicas infecciosas, bem como da cobertura vacinal para rotavírus.
- Descritivo do tipo coorte clínica, com o objetivo de caracterizar o perfil clínico e epidemiológico da invaginação intestinal por tempo, lugar e pessoa e descrever a sua evolução clínica.

4.2. Áreas e períodos do estudo

As 27 Unidades Federadas (UF) foram estudadas para entender melhor o comportamento da invaginação intestinal em crianças menores de um ano de idade antes e após a introdução da vacina, por meio de um estudo com dados secundários notificados ao SIH e ao SIM por invaginação intestinal, no período de 2000 a 2010.

Foi conduzido um estudo em sete UF, participantes do Sistema de Vigilância Ativa de casos de invaginação intestinal. Nestas sete UF, a etapa relativa à análise do período anterior à introdução da vacina oral contra o rotavírus foi realizada no período de 2001 a 2006; e o estudo do período posterior à introdução da vacina oral contra o rotavírus, para conhecer o perfil clínico-epidemiológico da invaginação intestinal, foi realizado no período de 2007 a 2009.

Para a seleção das sete UF, foi realizada uma análise exploratória no período de 2005 a 2007 dos casos notificados de invaginação intestinal no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), por meio da CID

10 código K56.1 e R10, de forma a caracterizar os estados com maior número de casos de invaginação intestinal registrados por UF. A partir deste estudo foram selecionados os estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais, Ceará, Bahia, Rio Grande do Sul, Paraná e São Paulo, estados esses com maior número de casos de internação nesse período, e que tinham maior porte populacional, de forma a garantir a maior captação de casos possível (Figura 7).

Em uma segunda fase, foram identificados e selecionados pelas vigilâncias epidemiológicas dos Estados e capitais envolvidos os Hospitais Pediátricos Sentinela que tivessem núcleo de vigilância hospitalar e atendimento de emergência e cirurgia pediátrica, e a posterior articulação com as direções clínicas e Núcleos de Epidemiologia Hospitalar, para adesão ao protocolo do estudo. Após a seleção dos hospitais, foi realizado um treinamento para todos os envolvidos nas sete UF.

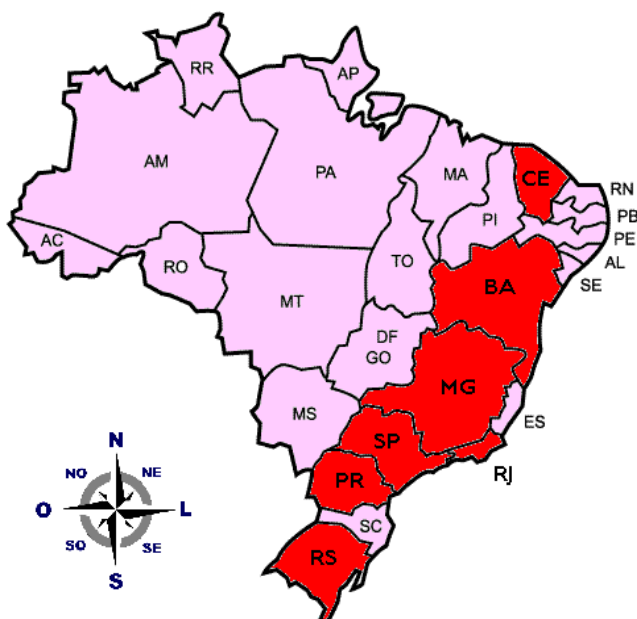


Figura 7. Mapa mostrando os estados participantes do estudo. Brasil, 2007 a 2009

4.3. População de estudo antes e após a inclusão da vacina

Crianças de seis semanas a 11 meses e 29 dias de idade, com registros no Sistema de Informações hospitalar (SIH), internadas com quadro clínico de invaginação, em todos os estados brasileiros, no período

de 2000 a 2010; e crianças da mesma faixa etária que ingressaram nos hospitais sentinelas com diagnóstico confirmado de invaginação intestinal, nas sete UF no período de 2001 a 2009.

A população de estudo para análise das doenças diarréicas infecciosas foi de crianças menores de cinco anos com registros no Sistema de Informações hospitalar (SIH) no período de 2000 a 2010; e para análise comparativa da ocorrência de eventos relacionados às diarreias infecciosas e invaginação com a vacinação, estudou-se a mesma população, no período de 2000 a 2011.

4.4. Definição de caso e procedimentos de busca dos casos nos hospitais sentinelas

4.4.1. Caso Suspeito para o levantamento no período de 2007 a 2009

A definição utilizada na busca ativa para captação de casos suspeitos de invaginação realizada nos hospitais sentinelas foi: crianças com idade de seis semanas a 11 meses e 29 dias, e que tivessem sido registradas nos livros de admissão do paciente na sala de cirurgia, UTI e enfermaria de cirurgia pediátrica com uma das seguintes hipóteses de diagnóstico: 1) Invaginação (K56.1); 2) Volvo (K56.2); 3) Íleo biliar (K56.3); 4) Outras obstruções do intestino (K56.4); 5) Aderências intestinais com obstrução (K56.5); 6) Outras formas de obstrução intestinal e as não especificadas (K56.6); 7) abdômen agudo (R10.0); e 8) laparotomia exploratória.

Também foram utilizados os arquivos da Radiologia a partir da revisão dos laudos no sistema informatizado e selecionados os prontuários dos casos que tivessem realizados os exames por enema opaco e ecografia abdominal.

Para confirmação dos casos suspeitos foram solicitados os prontuários para verificação do diagnóstico de invaginação intestinal, por

meio dos laudos cirúrgicos e descartaram-se aqueles que não se enquadravam na definição de caso.

4.4.2. Caso Confirmado

Foram incluídas no estudo crianças com idade de seis semanas a 11 meses e 29 dias, e que atenderam a pelo menos um dos critérios do Nível 1 descrito pela *Brighton Collaboration*.

- Demonstração de invaginação intestinal em cirurgia (na ausência de outra causa primária como volvo ou estenose pilórica) ou
- Demonstração de invaginação intestinal em enema com contraste líquido ou gasoso; ou
- Demonstração de massa intra-abdominal por ultra-som abdominal com critérios específicos, que se mostre reduzida por enema hidrostático em ultra-som pós-redução; ou demonstração de invaginação intestinal na necropsia.

4.4.3. Busca de casos confirmados no período de 2001 a 2006

Para o estudo dos casos no período de 2001 a 2006, foi realizado um levantamento dos casos diagnosticados por meio de cirurgia e que foram encaminhados após o tratamento cirúrgico para as enfermarias de cirurgia pediátrica ou UTI. Estes casos foram confirmados por meio dos registros de admissões nestas enfermarias, como invaginação intestinal.

4.5. Critérios de inclusão do caso nos hospitais sentinelas

- Crianças que estavam na faixa etária de seis semanas a 11 meses e 29 dias de idade, na data da admissão hospitalar e que cumpriam os critérios de definição de caso.
- Todos os casos que tivessem o consentimento, “por escrito”, dos pais ou responsáveis pela criança.

4.6. Critérios de exclusão do caso nos hospitais sentinelas

- Todas as crianças que foram identificadas como caso de invaginação intestinal e não foram encontradas por motivos de endereços errados ou mudança de endereços.

4.7. Variáveis estudadas

As variáveis estudadas estão apresentadas no Apêndice 3, e estão distribuídas nos seguintes grupos: Identificação da criança; Dados da mãe ou do responsável; Antecedentes neonatais; Fatores predisponentes para invaginação intestinal; Antecedentes vacinais; Dados da invaginação; Informações clínicas da criança; Exames por imagem realizados; Tratamento da invaginação; e Óbito.

4.8. Coleta de dados secundários para o estudo nacional

Para extrair os dados de internações do SIH e os óbitos do SIM, foi utilizado o *software tabwin*, segundo variáveis de interesse, adotando-se uma definição de caso fundamentada nos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID), versão nº 10, do Capítulo XI internações por doenças do aparelho digestivo: categoria K56,0 Íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia e grupo K56.1 invaginação intestinal; e para as doenças diarreicas infecciosas: categoria CID-10: A09 Diarreia e gastroenterite origem infecciosa presumível.

Para análise da cobertura vacinal da vacina contra o rotavírus, foi extraído o número de doses aplicadas do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI).

4.8.1. Estudo de morbidade

Os dados secundários sobre as internações hospitalares por invaginação intestinal e diarreias infecciosas por rotavírus, foram obtidos por meio de dados administrativos nacionais coletados pelo sistema público de saúde (Sistema Único de Saúde, SUS) em maio de 2012, com base nos

registros do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS). Acredita-se que este sistema inclua todas as internações hospitalares autorizadas para o pagamento pelo SUS, que cobre aproximadamente 70% das internações no Brasil.

Para descrever a morbidade ao longo do tempo, foram utilizados os coeficientes de incidência de invaginação intestinal e de doenças diarreicas, tendo como numerador, o número de internações hospitalares por causa específica, e como denominador o número de nascidos vivos nos mesmos estados, expresso por 10.000 NV.

Foram analisados os casos internados por todas as causas, internações por doenças do aparelho digestivo, internações do Íleo parálítico e obstrução intestinal e o número de casos de invaginação intestinal CID K56.1, em menores de um ano de idade no período de 2000 a 2010. Também foi analisado o número de casos de doenças diarreicas por rotavírus em menores de cinco anos de idade no período de 2000 a 2011. Analisaram-se os casos e os coeficientes de incidência de invaginação intestinal e diarreias por rotavírus, notificados por ano de ocorrência e por estado. Também foi analisado o número médio dos casos e coeficiente médio de incidência, segundo Regiões do Brasil. Para saber se existia sazonalidade na invaginação intestinal, foi realizado um somatório de todos os casos do período em estudo por mês de notificação e consolidados ano a ano.

Para as coberturas vacinais foi utilizado como numerador o número de vacinados com a segunda dose da vacina contra o rotavírus e como denominador o número de nascidos vivos multiplicado por 100. Para descrever a incidência de invaginação por doses aplicadas, utilizou-se como numerador o número de casos de invaginação intestinal associados temporalmente com a vacina até 21 dias após a aplicação da vacina contra o rotavírus e como denominador o número total de doses aplicadas do ano de referência.

A população de referência utilizada foi a população de nascidos vivos registrada no SINASC. No entanto, dado que no período até 2006,

somente 15 UF estavam cobertas pelo SINASC, até este ano, utilizou-se também a população residente de menores de um ano referenciada pelo IBGE (por extenso) para os demais estados, segundo a rotina do PNI.

4.8.2. Estudo de mortalidade

Para análise da mortalidade foram utilizados registros do SIM obtidos em março de 2012. Incluíram-se neste estudo os óbitos por invaginação intestinal que tiveram como causa básica K56.1 da CID 10, e o óbito por Diarreia e gastroenterite origem infeccioso presumível CID-10: A09.

Para descrever a mortalidade ao longo do tempo e nos estados foi utilizado o coeficiente de mortalidade por causa específica, tendo, como numerador, a quantidade de óbitos por causa intestinal em menores de um ano de idade; e como denominador, a população de nascidos vivos, expressa por 100.000 NV.

Analisaram-se o número de óbitos e o coeficiente médio de mortalidade por invaginação intestinal registrados por ano e por estados brasileiros em menores de um ano de idade.

A população de referência utilizada foi a população de nascidos vivos registrada no SINASC. No entanto, dado que no período até 2006, somente 15 UF estavam cobertas pelo SINASC, até este ano, utilizou-se também a população residente de menores de um ano referenciada pelo IBGE para os demais estados, segundo a rotina do PNI.

Para descrever a letalidade ao longo do tempo e nos estados foi utilizada a taxa de letalidade por causa específica, tendo, como numerador o número de óbitos por invaginação intestinal em menor de um ano de idade; e como denominador, o número de casos de invaginação intestinal na mesma faixa etária, local e ano, expresso em percentual.

Estima-se que o SIM capture uma média de 90% de todas as mortes que ocorrem no Brasil, com menor cobertura (80%) nas regiões Norte e Nordeste (Rede Interagencial de Informação para a Saúde, 2008).

4.9. Coleta de dados primários e dados secundários nos hospitais sentinelas

Os casos de invaginação foram detectados por meio de um sistema de vigilância ativa implantada em agosto de 2008 nos 53 hospitais sentinelas das sete UF. Os profissionais do núcleo de vigilância hospitalar visitavam a emergência, o centro cirúrgico e a enfermaria de cirurgia pediátrica, diariamente, para identificar possíveis casos suspeitos de invaginação.

Este levantamento era feito por meio do livro de procedimentos cirúrgicos - livro de internação da cirurgia pediátrica (livro preto) e pelo serviço de Radiologia e confirmado por meio dos prontuários médicos.

Uma ficha de cadastramento das crianças internadas era preenchida com as seguintes informações: Nome da unidade hospitalar, data da visita, nome da criança, número do prontuário, sexo, data do nascimento, endereço, data de internação, suspeita diagnóstica, setor de internação (Apêndice 4). Para a coleta de dados do caso de invaginação intestinal, foi utilizado um questionário padronizado que incluía perguntas relacionadas às variáveis de interesse (Apêndice 5). Estando a criança ainda internada, o profissional do núcleo de vigilância epidemiológica abordava a mãe e solicitava a participação no estudo após a leitura do termo de consentimento (Apêndice 6); após a mãe ou responsável ter assinado o termo, procedia-se ao preenchimento do questionário. Posteriormente, encaminhavam-se os questionários já preenchidos para coordenação da pesquisa no Estado, que eram devidamente conferidos e analisados pelos coordenadores estaduais da pesquisa e encaminhados ao nível central para o centro de processamento de dados e arquivados com segurança.

A fim de identificar mais casos de invaginação intestinal, foi realizada busca ativa nos hospitais previamente selecionados pelos coordenadores da pesquisa em todos os estados, no mês de setembro e outubro de 2008. O levantamento dos casos foi feito no período de janeiro de 2007 a agosto de 2008 pelo coordenador nacional e estadual da pesquisa.

Para estimar a incidência dos casos de invaginação intestinal antes da introdução da vacina, nos mesmos estados e hospitais selecionados, foi feita uma busca ativa de casos de invaginação intestinal no período de 2000 a 2006, por meio dos livros de admissões no centro cirúrgico, serviço de Radiologia, UTI e enfermaria de cirurgia pediátrica, seguindo o mesmo critério metodológico da vigilância ativa implantada para a busca dos casos de invaginação nas setes unidades federadas. Esta busca foi realizada entre os meses de julho a outubro de 2009.

4.10. Análise dos dados

O *software* utilizado para confecção dos questionários e de planilhas foi o Excel®. Para entrada de dados e verificação (*Double entry*) foi utilizado o Epi-Info 6.04 d. O *software* utilizado para tabulação e análise dos dados secundários foi o *Tabwin*.

Foram estimados os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade e calculadas as frequências absoluta e relativa, segundo variáveis selecionadas, e estimada a cobertura vacinal. Calculada estatística descritiva, utilizando média, desvio padrão, mediana, quartis e moda para descrição das variáveis quantitativas.

As informações foram organizadas em tabelas e gráficos, para a apresentação dos dados.

4.11. Aspectos éticos

Os dados colhidos nesta pesquisa foram conduzidos de acordo com a legislação brasileira vigente no atual momento (Resoluções 196/96, 251/97, 292/99), preceitos éticos e Normas Internacionais para pesquisa envolvendo seres humanos (Declaração de Helsinque e ICH/GCP – International Conference on Harmonization on Good Clinical Practice).

Este projeto faz parte do estudo “Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus humano” que foi aprovado pelo Conselho

Nacional de Ética em pesquisa (CONEP) através do registro 14.743 e parecer nº 496/2008 (Anexo).

O estudo não ofereceu riscos aos sujeitos da pesquisa, tendo sido assegurado o sigilo dos dados nominais, além de ter oferecido benefícios coletivos, por meio de dados que subsidiarão decisões em saúde pública.

5. RESULTADOS

5.1. Estudo descritivo com dados secundários dos casos de invaginação intestinal no período de 2000 a 2010

5.1.1. Estudo de morbidade

No período de 2000 a 2010, ocorreram 7.144.228 internações por todas as causas em menores de um ano de idade, com média anual de 649.475 internações, sendo 267.519 por doenças do aparelho digestivo, o que representa uma média de 24.319 casos anualmente, e 4% das internações por todas as causas. Entre as internações por doenças do aparelho digestivo, 23.950 têm como causa o íleo paralítico e a obstrução intestinal com média anual de 2.177 casos, representando 9% do total das internações do aparelho digestivo. Ocorreram 2.183 internações por invaginação intestinal, com média anual de 198 casos ao ano, representando 9,1% do total das internações que têm como causa o íleo paralítico e a obstrução intestinal.

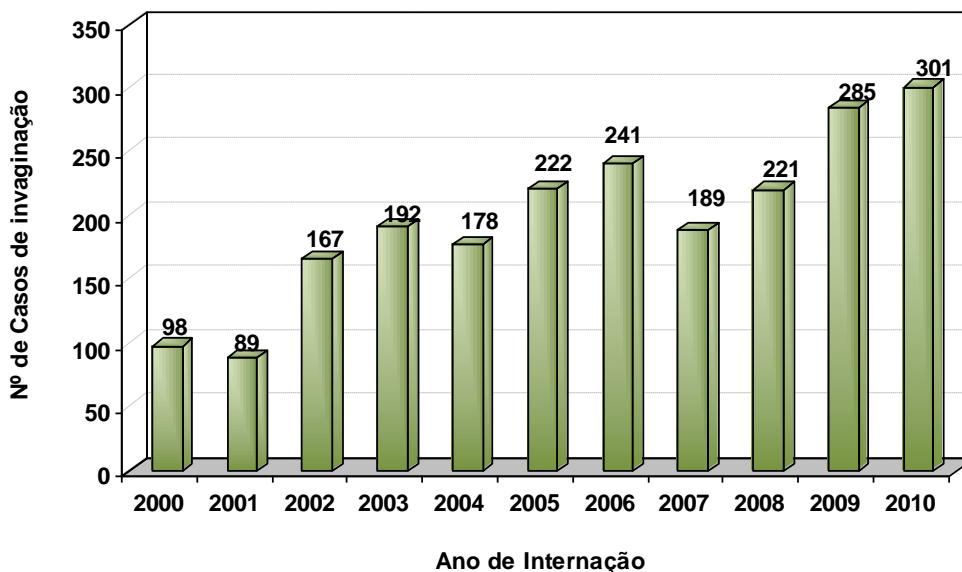
A Tabela 2 mostra o número total das internações por todas as causas, internações por causas relacionadas ao aparelho digestivo, relacionadas ao íleo paralítico e internações por invaginação intestinal em menores de um ano no período de 2000 a 2010. Observa-se que no período de 2.000 a 2.010 o número total de internações por invaginação intestinal em criança de 0 a 6 meses de idade foram 1.548 casos - 71% do total das internações pela mesma causa, em menores de um ano de idade.

Tabela 2. Distribuição de crianças menores de um ano de idade internadas, segundo ano e causas da internação relacionadas ao aparelho digestivo. Brasil, 2000 - 2010

Ano	Internação Geral < 1 ano	Internação Doenças do Aparelho Digestivo	Internação Íleo Paralítico e Obstrução Intestinal CID K56	Internação Intussuscepção 0 a 6 meses	Internação Intussuscepção <1 ano
2000	757.807	35.559	2.005	65	98
2001	729.143	33.953	2.073	89	89
2002	698.308	29.263	2.310	118	167
2003	696.464	24.438	2.172	149	192
2004	667.227	23.599	2.209	133	178
2005	651.253	24.001	2.367	155	222
2006	626.833	23.953	2.223	163	241
2007	605.391	20.169	2.242	133	189
2008	560.386	17.309	1.964	152	221
2009	581.804	17.207	2.180	185	285
2010	569.122	18.068	2.205	206	301
Total	7.144.228	267.519	23.950	1.548	2.183

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares SIH/SUS 23/05/2012

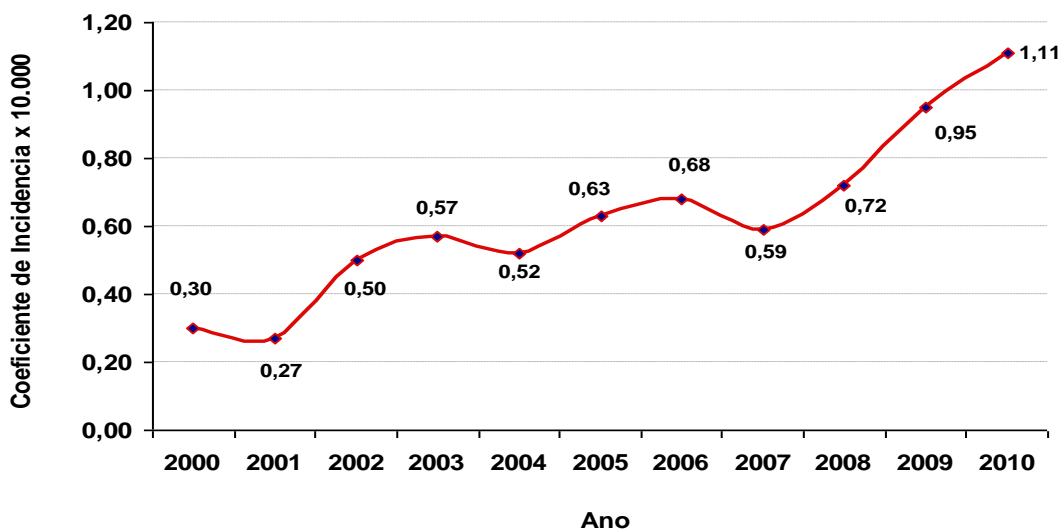
A Figura 8 apresenta o número de casos de invaginação Intestinal internados, por ano de notificação, em todo Brasil, no período de 2000 a 2010. Observa-se que após a inclusão da vacina contra rotavírus no calendário básico de vacinação no PNI, em 2006, houve uma queda do número de casos de invaginação no ano de 2007. Por outro lado, este número aumenta de 2008 a 2010 após a implantação da vigilância sentinela para invaginação intestinal em sete estados brasileiros.



Fonte: SIH/SUS 23-03-2012

Figura 8. Número de casos de internações por invaginação intestinal, por ano de ocorrência em menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010

A Figura 9 apresenta o coeficiente de incidência por invaginação intestinal no Brasil. Observa-se que o coeficiente de incidência no ano de 2005 foi de 0,63 por 10.000 NV, passando para 1,11/10.000 em 2010.



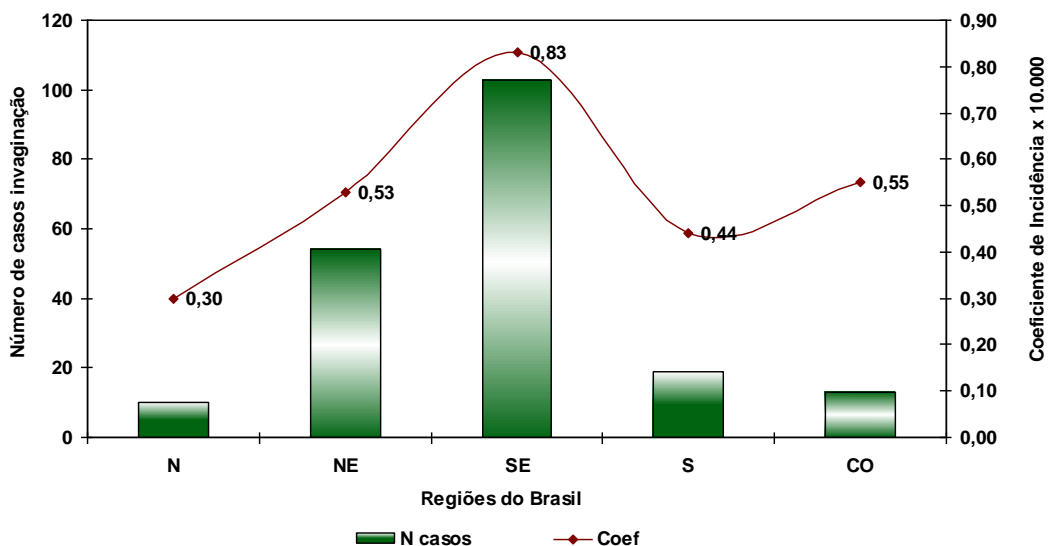
Fonte: SIH/SUS 23-03-2012

Figura 9. Coeficiente de Incidência de Invaginação Intestinal x 10.000 NV. Brasil, 2000 - 2010

A Figura 10 apresenta o número médio de casos e os coeficientes de incidência média de invaginação intestinal por regiões do Brasil. Pode-se observar que há, em média, 198 casos de invaginação, com um coeficiente médio de 0,06/10.000 NV, no período de 2000 a 2010.

Ao analisar o coeficiente médio por região, observa-se que a Região Sudeste teve o maior coeficiente médio de incidência, sendo 0,83/10.000 NV com o maior risco de invaginação, seguida pela Região Nordeste com 0,53/10.000 NV.

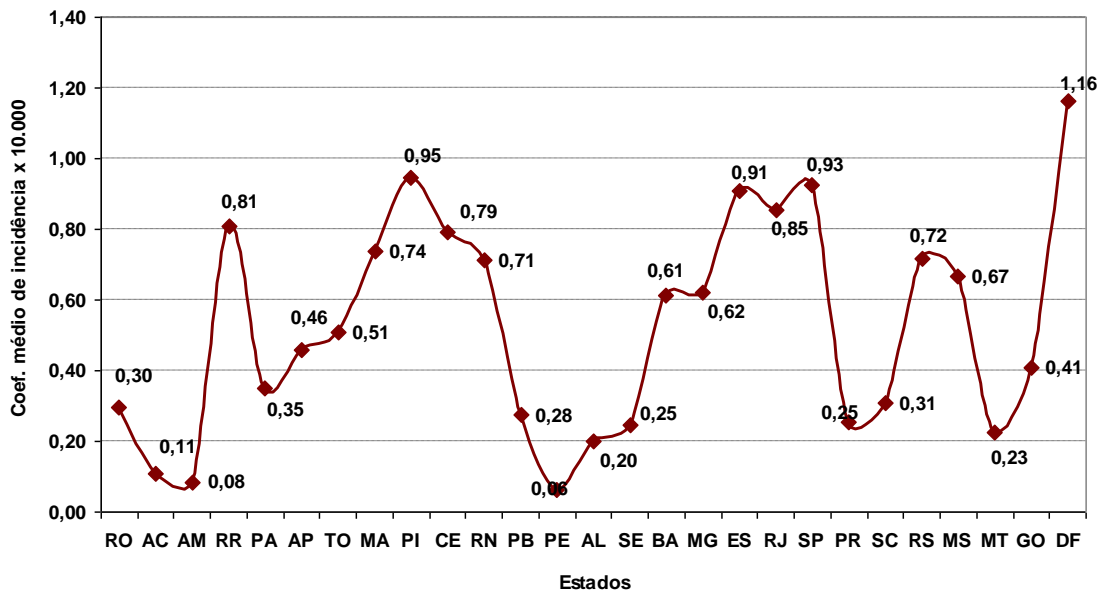
No Brasil, o coeficiente médio de incidência foi de 0,61/10.000 NV.



Fontes de dados SIH/SUS 23/05/2012.

Figura 10. Número médio de casos e coeficiente de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, segundo Regiões. Brasil, 2000 - 2010

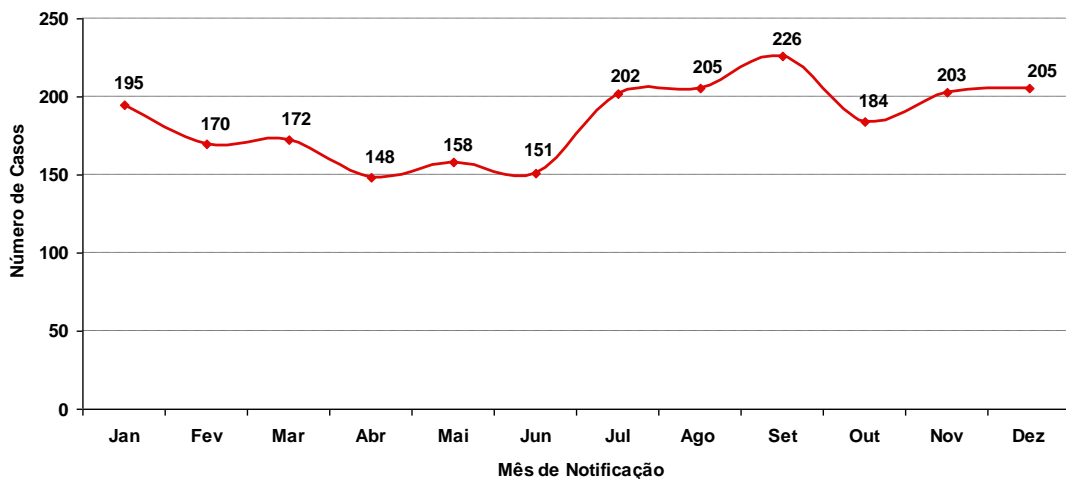
Observa-se, por meio da Figura 11, que os estados de DF, PI, ES, RJ e SP apresentam os maiores coeficientes médios de incidência do país, por 10.000 NV.



Fonte: SIH/SUS 23-05-2012

Figura 11. Coeficientes médios de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, distribuídos por Unidade Federada. Brasil, 2000 - 2010

A Figura 12 apresenta os casos de invaginação por mês de internação; observa-se que existe uma maior frequência no número de casos nos meses de julho a setembro, com maior número no mês de setembro.

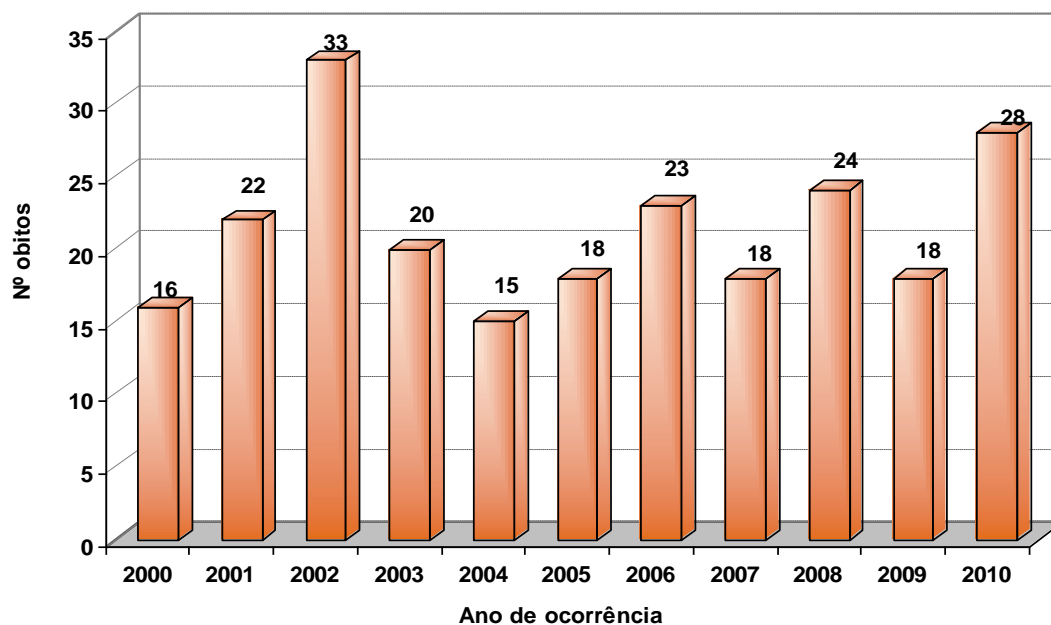


Fontes de dados SIH, obtidos em 23/05/2012

Figura 12. Casos de Invaginação Intestinal internados, por mês de ocorrência. Brasil, período de 2000 - 2010

5.1.2. Estudo de mortalidade

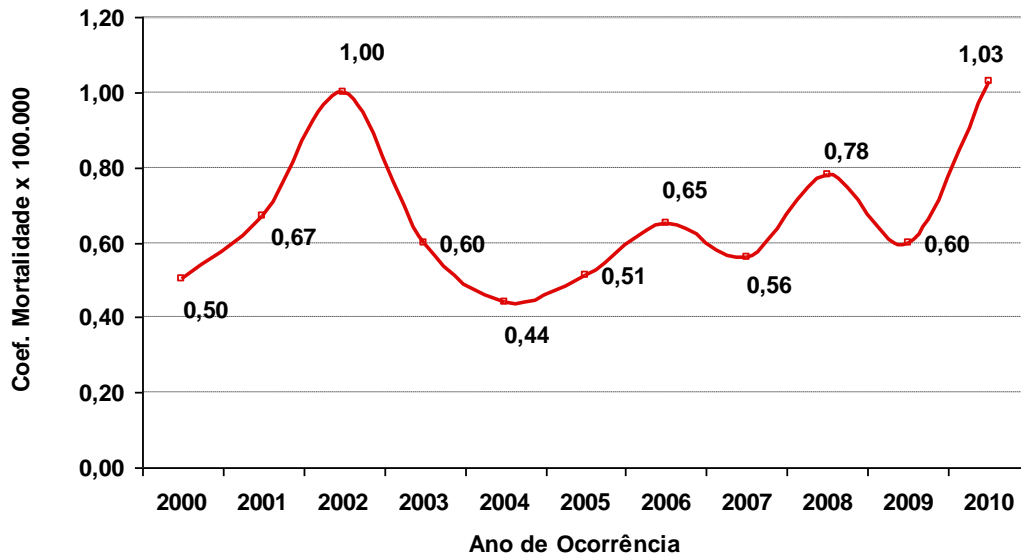
A Figura 13 apresenta o número de óbitos por invaginação intestinal no período de 2000 a 2010. Os anos de 2002 e 2010 foram os anos com maior número de registros de óbito por invaginação, sendo a média de óbitos, anualmente, de 21 casos.



Fonte: Sistema de informações sobre mortalidade - SIM em 12-05-2012

Figura 13. Número de óbitos por invaginação intestinal registrados por ano de ocorrência em menores de um ano de idade, Brasil, 2000 - 2010

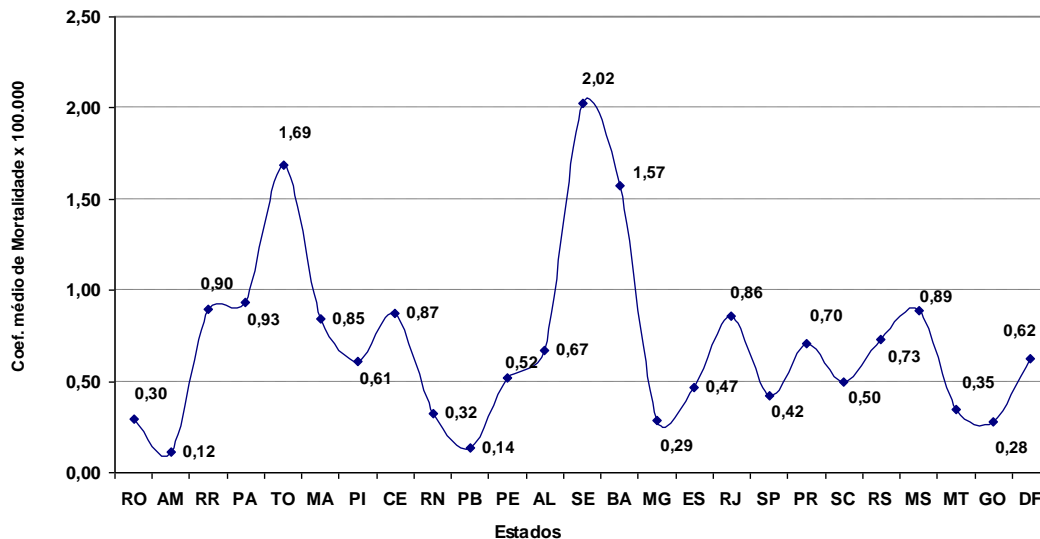
No período de 2000 a 2010 o coeficiente de mortalidade foi de menos de um óbito por 100.000 NV, à exceção dos anos de 2002 e 2010 (Figura 14).



Fonte: SIM em 12-04-2012

Figura 14. Coeficiente de mortalidade por invaginação intestinal x 100.000 NV. Brasil, 2000 - 2010

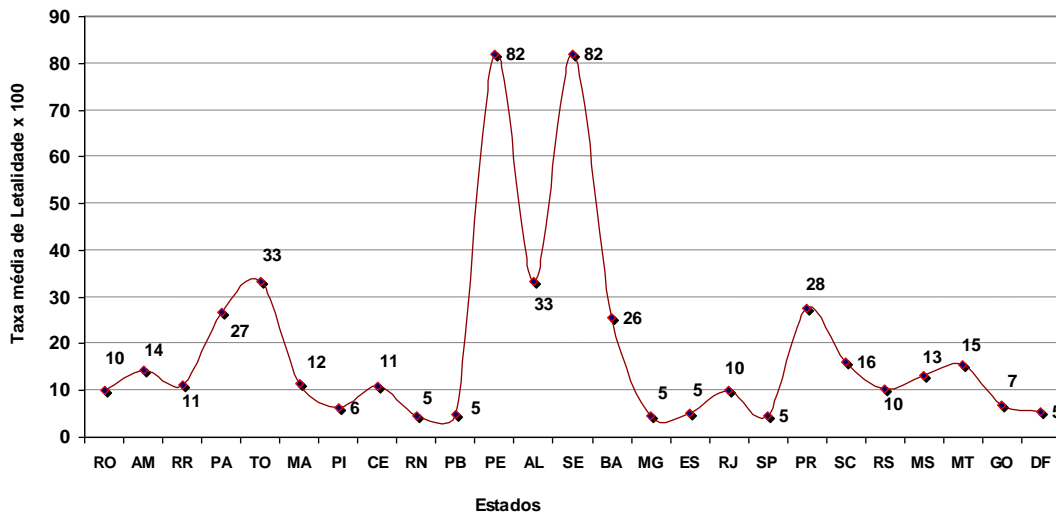
Os estados de TO, SE, BA apresentaram os maiores coeficientes médios de mortalidade por invaginação em todo Brasil, no período de 2000 a 2010 (Figura 15).



Fonte: SIM em 12-04-2012

Figura 15. Coeficientes médios de mortalidade x 100.000 NV, por invaginação intestinal, distribuído por Unidades Federadas. Brasil, 2000 - 2010

A Figura 16 apresenta a taxa média de letalidade por invaginação intestinal, por Unidade Federada. Destacam-se os Estados de PE e SE com a maior letalidade média no período.



Fonte: SIM em 12-04-2012

Figura 16. Taxa média de letalidade de NV, por invaginação intestinal, distribuída por Unidades Federadas, em crianças menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010

A Tabela 4 apresenta o resumo dos coeficientes médios de incidência, de mortalidade e da taxa média de letalidade por macro regiões do Brasil, referentes aos resultados obtidos por dados secundários, por meio do SIH e SIM, dos casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade.

Tabela 3. Distribuição do número de casos, óbitos e coeficientes de invaginação intestinal por macro regiões, em crianças menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2010

Região	Casos Invaginação	Média Casos	Óbitos Invaginação	Média Obitos	Coeficiente Incidência (10.000)	Coeficiente Mortalidade (100.000)	Taxa Letalidade (%)
N	111	10	24	2	0,30	0,65	21,6
NE	591	54	104	9	0,53	0,94	17,6
SE	1.133	103	64	6	0,83	0,47	5,6
S	205	19	31	3	0,44	0,67	15,1
CO	143	13	12	1	0,55	0,46	8,4
BR	2.183	198	235	21	0,61	0,66	10,8

Fonte: SIH e SIM, Dados obtidos em 23/05/2012

5.2. Estudo descritivo com dados secundários dos casos de invaginação intestinal nos estados e hospitais selecionados, no período de 2001 a 2009

No Brasil, no período de 2001 a 2009 foram registrados pelo SIH 1.784 casos de invaginação intestinal e 1.289 (68,8%) casos pertencem aos setes estados que participam do estudo. Foram captados por meio de busca ativa nos 53 hospitais sentinelas para invaginação intestinal 1.102 (85,5%) casos do total dos registrados no SIH. A Figura 17 exhibe a distribuição do número de casos por ano de internação e mostra aumento, nos anos de 2006 e 2008, no número de internações por invaginação.

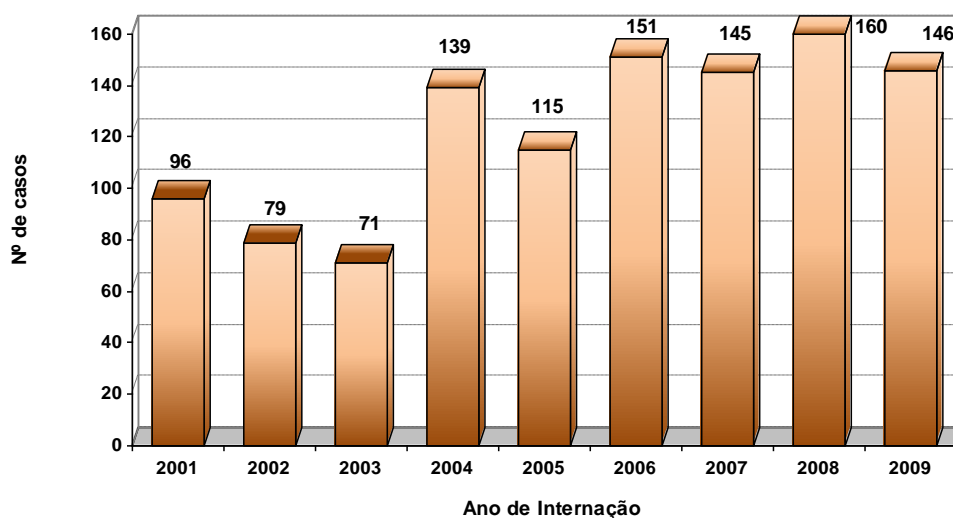


Figura 17. Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, distribuídos por ano de internação nos sete estados participantes do estudo. Brasil, 2001 - 2009

Quanto à distribuição dos casos, pelos estados participantes, 352 (31,9%) casos foram internados no estado de São Paulo (SP), 286 (26,0%) na Bahia (BA), 141 (12,8%) no Rio de Janeiro (RJ), 114 (10,3%) no Ceará, 85 (7,7 %) em Minas Gerais, 71 (6,4%) no Rio Grande do Sul e 53 (4,8) e no Paraná (Figura 18).

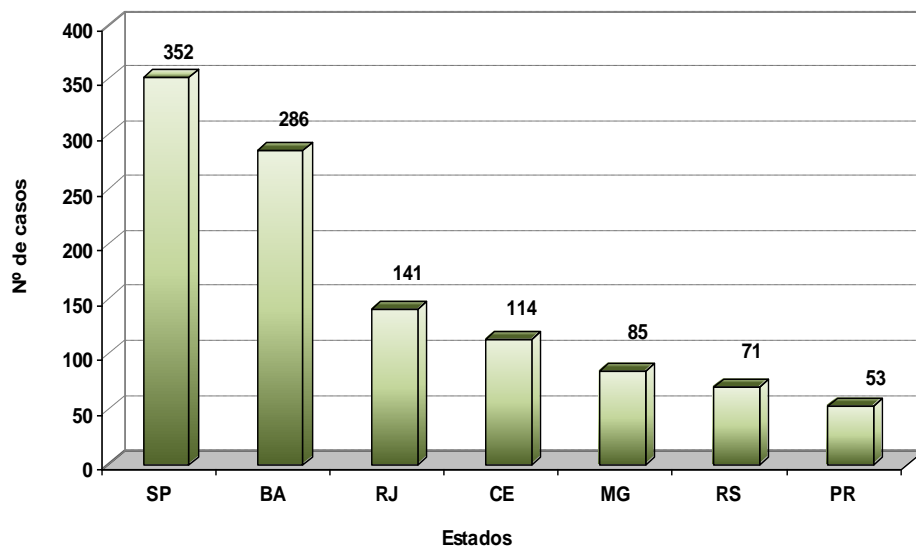


Figura 18. Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, distribuídos por estado. Brasil, 2001 - 2009

Na Figura 19 é apresentada a distribuição dos casos de invaginação por ano e mês de internação, utilizado o mesmo critério de busca e confirmação de caso nos hospitais sentinelas, observando-se que há uma distribuição sazonal, com aumento de notificação dos casos geralmente nos meses de julho a outubro.

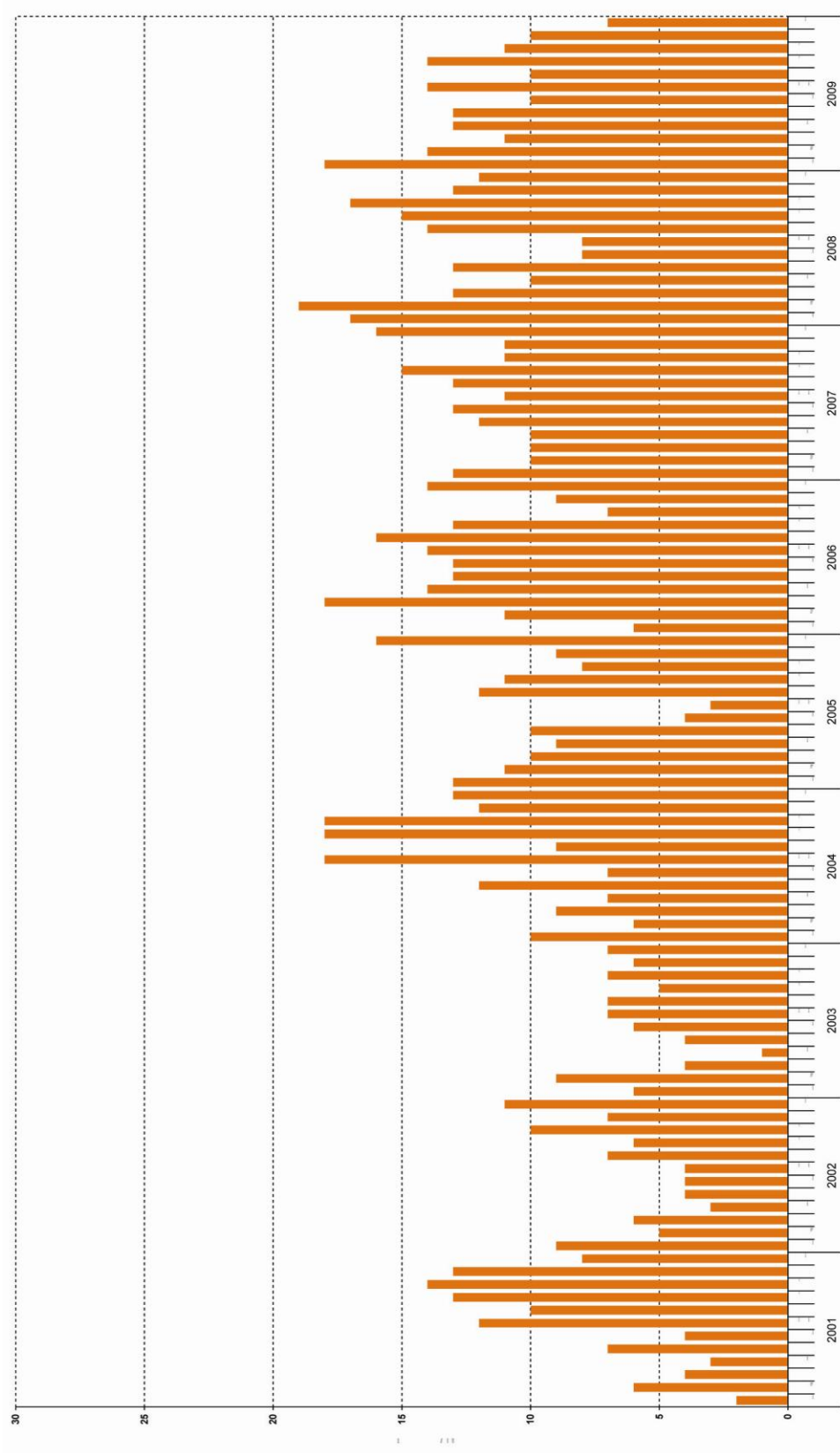


Figura 19. Casos de invaginação por ano e mês de internação em menores de um ano de idade, nos estados participantes do estudo. Brasil, 2001 - 2009

A Figura 20 apresenta o número de casos de invaginação intestinal acumulados, por mês de internação, no período de 2001 a 2009. Observa-se que no mês de julho a outubro há um aumento no número de casos de invaginação intestinal internados, com uma queda no mês de novembro e aumento novamente no mês de dezembro.

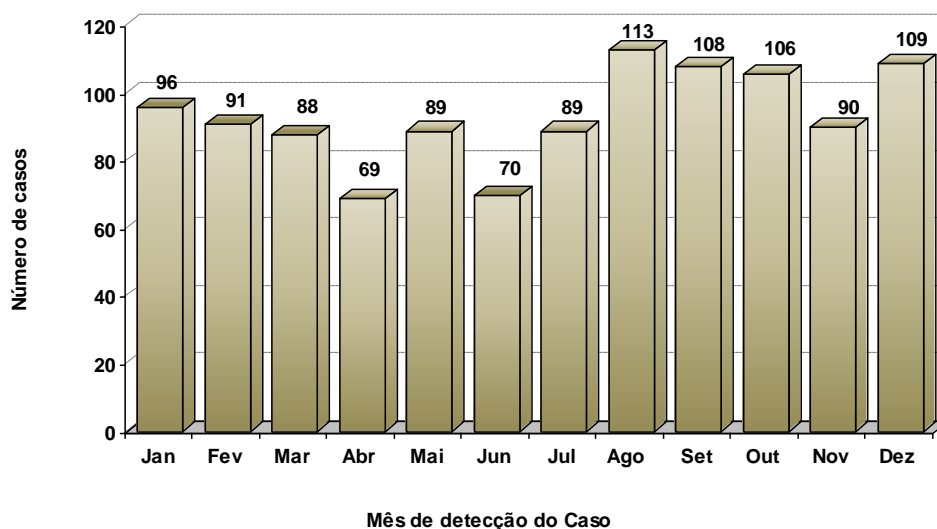


Figura 20. Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, acumulados por mês de internação, nos estados participantes do estudo. Brasil, 2001 - 2009

As figuras 21 e 22 apresentam os coeficientes de incidência dos estados de SP, BA, RJ, MG, CE, PR e RS por 10.000 NV. O estado da BA apresentou coeficientes de incidência mais elevados em 2008 (1,7) e em 2009 (2,2), seguido pelos estados de CE e RJ. Já os estados de SP, MG e PR tiveram um aumento em 2007 com uma queda a partir de 2008. O estado do RS teve aumento em 2008 e posterior queda em 2009.

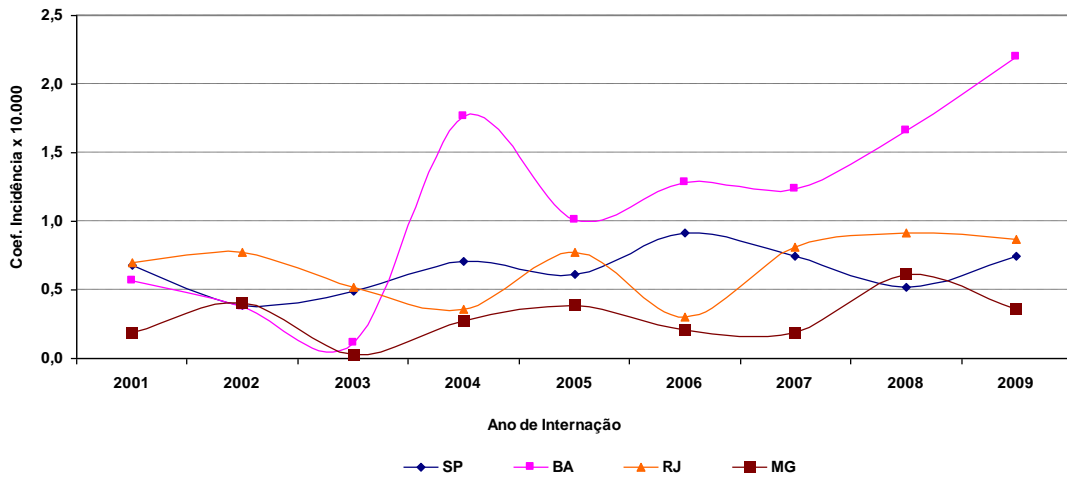


Figura 21. Coeficientes de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, por ano de internação dos estados de SP, BA, RJ e MG. Brasil, 2001 - 2009

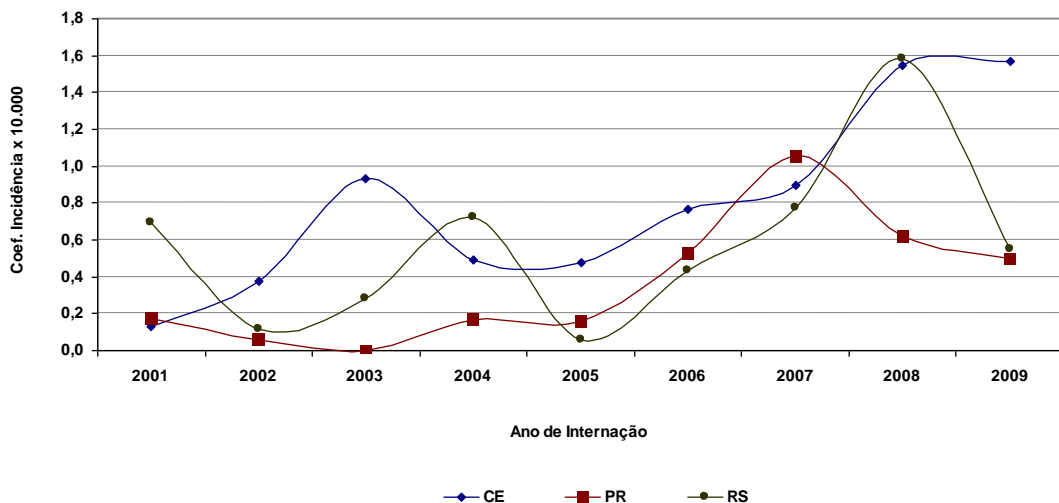


Figura 22. Coeficientes de incidência de invaginação intestinal x 10.000 NV, por ano de internação, dos estados de CE, PR e RS. Brasil, 2001 - 2009

Quando analisamos os 1.102 casos de invaginação, por idade e sexo, neste mesmo período, observamos que a faixa etária mais acometida (48% dos casos) foi de quatro a sete meses, a média das idades dos casos foi seis meses com DP de $\pm 2,2$ meses, mediana de seis (2 a 11) meses e a moda entre os casos foi de quatro e cinco meses (Figura 23). E quanto ao sexo, 651 (59,7%) dos casos foram do sexo masculino.

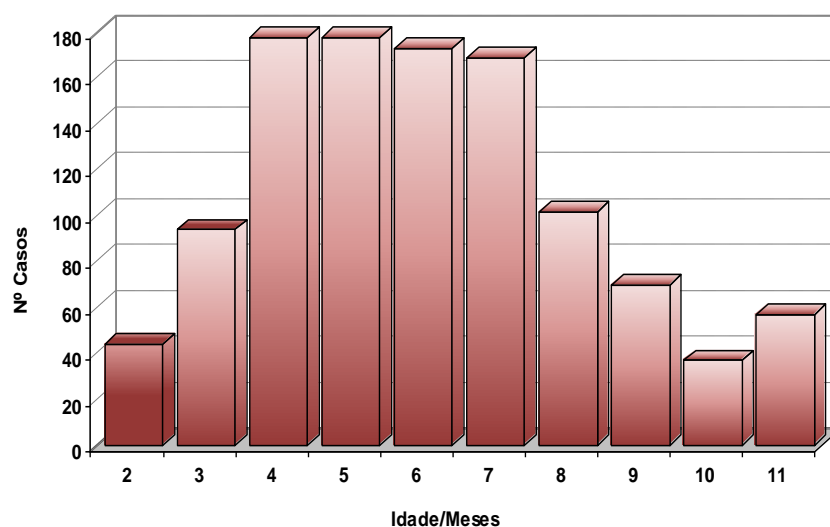


Figura 23. Número de casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, segundo idade, nos estados participantes do estudo. Brasil, 2001 - 2009

Quanto aos tratamentos realizados nas crianças com invaginação 1.034 (94%) crianças realizaram cirurgia, das quais 64,4% fizeram cirurgia sem ressecção e 30,6% cirurgia com ressecção e apenas 66/1,102 (6%) realizaram enema opaco (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição dos casos de invaginação segundo tratamento realizado. Brasil, 2001 - 2009

Tratamento da Invaginação	N	%
Redução por enema	68	6,2
Cirurgia	1.034	93,8
Sem ressecção	718	69,4
Com ressecção	316	30,6
Total	1.102	100

5.3. Estudo descritivo com dados primários e secundários dos casos de invaginação intestinal nos estados e hospitais selecionados, no período de 2007 a 2009

Para descrever o perfil clínico-epidemiológico e a evolução dos casos de invaginação intestinal em menores de um ano de idade, no período de 2007 a 2009, foram utilizados para análise 401 casos, dos 487 casos investigados. As demais crianças (86) com invaginação foram excluídas do estudo, pois não foram encontradas nos endereços informados. Do total dos casos investigados 131 (32,7%) foram investigados pelo estado da BA, 84 (20,9%) pelo estado de SP, 56 (14,0%) pelo estado do CE, 43 (10,7%) pelo estado do RJ, 34 (8,5%) pelo estado de MG, 28 (7,0%) pelo estado do PR e 25 (6,2%) pelo estado de RS (Figura 24).

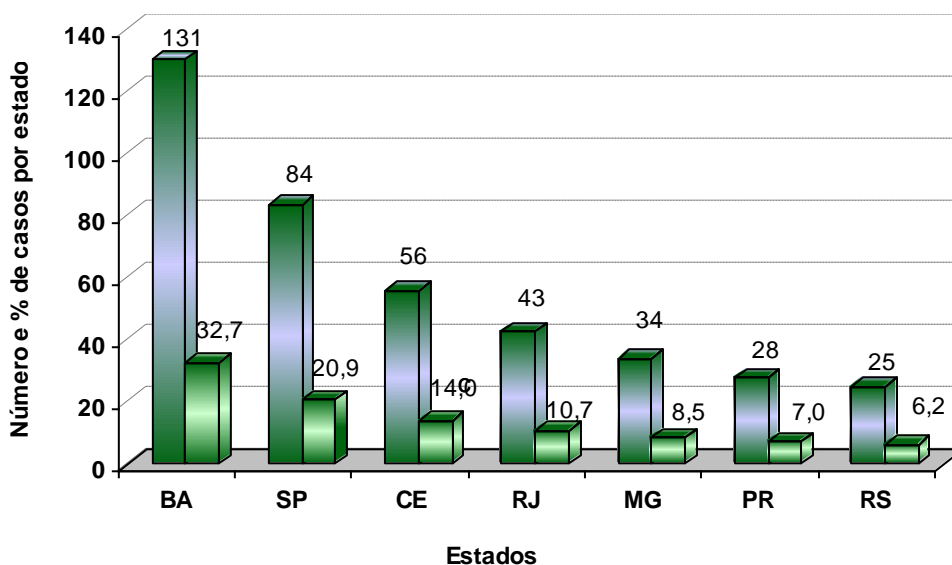


Figura 24. Número e percentual de casos de invaginação intestinal por estado, em menores de um ano de idade. Brasil, 2007 - 2009

5.3.1. Perfil sociodemográfico e epidemiológico das famílias e das crianças com invaginação

A faixa etária mais acometida entre os casos foi de quatro a sete meses, a média das idades dos casos foi de 5,8 meses com DP \pm de 2,2 meses, mediana de seis meses e moda de quatro meses. A frequência por faixa etária está apresentada na Figura 25.

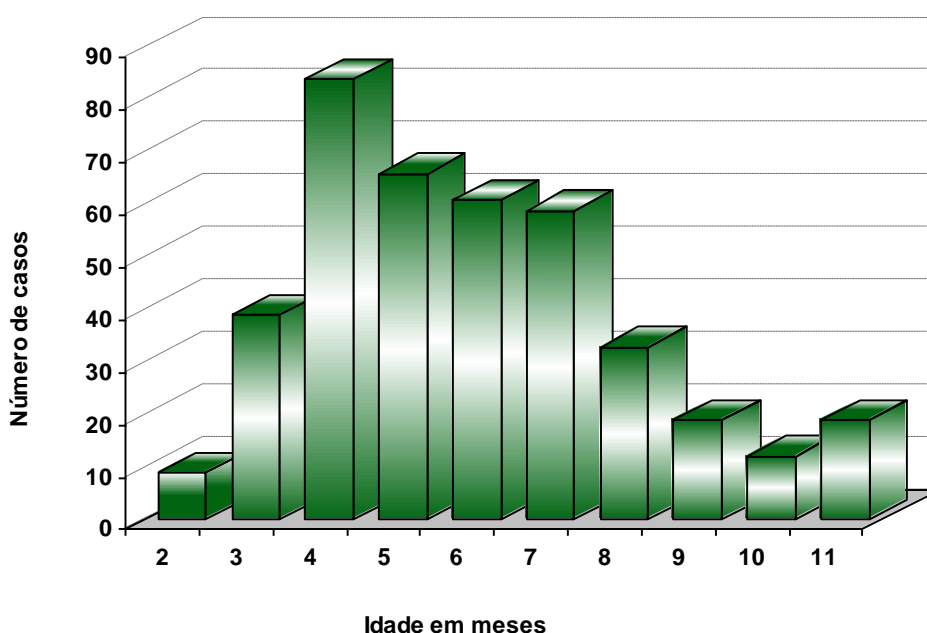


Figura 25. Distribuição do número de casos de invaginação intestinal segundo idade, em menores de um ano de idade. Brasil, 2007 - 2009

Com relação ao sexo, predominaram as crianças do sexo masculino com 228 (57%) casos. Quanto à cor/etnia, 162 (40%) das mães declarou que seus filhos eram brancos, 182 (45,4%) pardos, 41 (10,2%) negros e apenas 0,5 % de asiáticos. Quando perguntado o tipo de nascimento da criança, 232 (57,9%) das mães responderam que a criança tinha nascido de parto normal e 169 (42,1%) responderam que foi parto cesareano; apenas 24 (6,0%) nasceram prematuras de 27 a 36 semanas e 357/401 (89,0%) choraram logo ao nascer.

Ao analisar o peso da criança ao nascer, 370/401 (93,2%) nasceram com peso normal, 25 (6,8%) com baixo peso e apenas seis (1,2%) acima do peso esperado. A média total do peso entre as crianças foi de 3,214 kg com DP \pm 666 grama, mediana de 3,260 (890 a 5,005) e moda de 3,500 kg. Quando analisamos os dados de estatura da criança ao nascer, 42 (12,9%) nasceram com baixa estatura, 293 (72,9%) estavam na estatura considerada normal e apenas quatro (0,9%) estavam acima da estatura esperada e 52/401 (13%) não souberam informar. A mediana de estatura entre as crianças foi de 49 cm (32 - 57), media de 44 cm com DP \pm 13,7 cm e moda

de 49 cm. Do total das crianças, 363 (90,5%) choraram logo ao nascer. Com relação às intercorrências no nascimento, 19/401 (4,7%) tiveram algum tipo de intercorrência, sendo que destas 18 (4,5%) tiveram insuficiência respiratória, seis (1,5%) infecção neonatal e duas (0,5%) malformação congênita (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos casos de invaginação intestinal segundo variáveis demográficas e condições de nascimento da criança. Brasil, 2007 - 2009

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	228	56,9
Feminino	173	43,1
Total	401	100
Cor de Pele		
Parda	182	45,4
Branca	162	40,0
Negra	41	10,2
Asiática	2	0,5
Ign	14	3,5
Total	401	100
Tipo de parto		
Normal	232	57,9
Cesareano	169	42,1
Total	401	100
Peso ao nascer (gramas)		
<1.500	4	0,8
>1.500 a <2.500	21	4,8
2.500 a 4.500	370	93,2
>4.500	6	1,2
Total	401	100
Estatura ao nascer (centímetros)		
≤46	52	13,0
47 a 54	293	73,1
≥55	4	1,0
Ignorado	52	13,0
Total	401	100
Chorou ao nascer		
Sim	363	90,5
Não	38	9,5
Total	401	100

Quanto à idade das mães das crianças, 39 (9,7%) estavam na faixa etária entre 14 a 19 anos, 213 (53,1%) entre 20 a 29 anos, 131 (32,7%) entre 30 a 39 anos, 16 (4%) entre 40 a 49 e apenas 0,4% acima de 50 anos. A média das idades das mães foi de 27,8 anos com DP de $\pm 6,7$ anos, a mediana de 27 (14 a 60) anos e a moda de 23 anos (Tabela 6). Ao analisar o grau de instrução das mães, duas (0,5%) informaram serem analfabetas, quatro (1,0%) informaram serem alfabetizadas, 147 (36,7%) não completaram o ensino fundamental, 31 (7,7%) concluíram o ensino fundamental, 157 (39,2%) informaram ter o ensino médio completo e apenas 15 (3,7%) completaram o terceiro grau (Tabela 6).

Quanto à renda familiar, 66 (16,5%) das famílias ganhavam menos de um salário mínimo (SM), 253 (63,1%) ganhavam entre um e dois SM, 60 (15%) ganhavam entre três e quatro, 10 (2,4%) de cinco a seis, e apenas 12 (2,9) referiram ganhar mais de seis salários mínimos (Tabela 6). A média de salários mínimos por família foi de 1,8 com DP \pm de 2,3 SM, a moda e mediana foi de 1,0 SM. A mediana dos valores em reais foi de 588,00 por família com segundo quartil de 415,00 reais e terceiro quartil de 930,00 reais e a moda de 465,00 reais.

Tabela 6. Distribuição das características sociodemográficas das mães de crianças com invaginação intestinal. Brasil, 2007 - 2009

Variável	N	%
Idade da mãe no nascimento criança		
14 a 19	39	9,7
20 a 29	213	53,1
30 a 39	131	32,7
40 a 49	16	4,0
50 a 59	1	0,2
>60	1	0,2
Total	401	100
Escolaridade Materna		
Analfabeta	2	0,5
Alfabetizada	4	1,0
Ensino Fundamental Incompleto	147	36,6
Ensino Fundamental completo	31	7,7
Ensino Médio Incompleto	45	11,2
Ensino Médio completo	157	39,2
Ensino Superior completo	15	3,7
Total	401	100
Renda familiar ao nascer (SM)		
>1	66	17
1 a <2	164	41
2 a <3	89	22
3 a <4	38	10
4 a <5	22	6
5 +	22	6
Total	401	100

5.3.2. Perfil clínico e alimentar, histórico de imunizações e evolução das crianças com invaginação

Quando perguntado para as mães se as crianças tiveram algum evento clínico anterior à invaginação, 104 (25,9%) responderam que sim, desse total, 73 (18,2%) tiveram diarreias, 25 (6,2%) infecção de vias aéreas superiores, cinco (1,2%) história familiar de invaginação, três (0,7%) malformação gastrointestinal, (0,5%) cirurgia abdominal prévia e duas (0,5%) história de pólipos intestinais.

Ao analisar as proporções de vacinados contra rotavírus nos casos confirmados, observa-se que 25/401 (6,2%) das crianças não foram vacinadas, 376 (94%) das crianças tinham sido vacinadas com uma dose da vacina rotavírus e, dessas, 299/376 (75%) completaram o esquema básico preconizado pelo Programa Nacional de Imunizações (Figura 26).

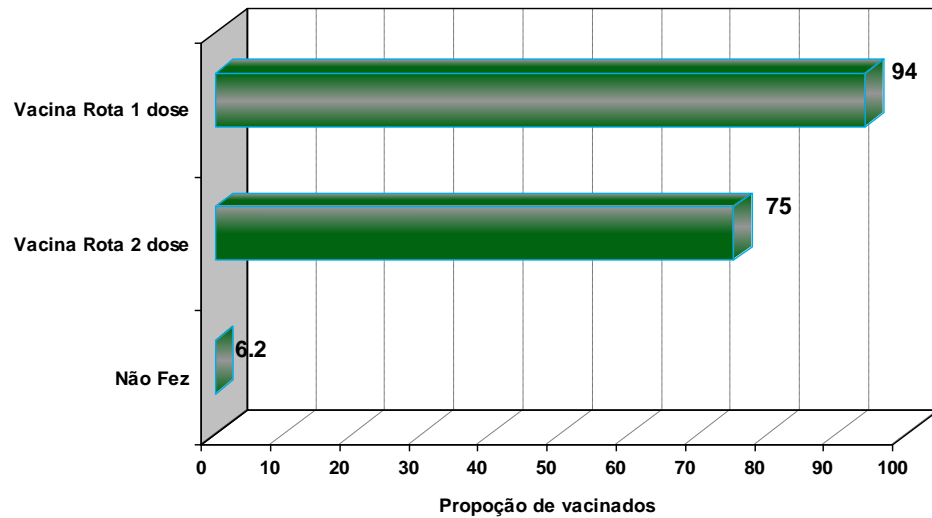


Figura 26. Proporção de vacinação com primeira e segunda dose da vacina contra o rotavírus, aplicadas nas crianças com invaginação intestinal. Brasil, 2007 - 2009

A Figura 27 mostra que o início da aplicação da primeira dose de vacina rotavírus ocorreu da sexta até a 14ª semanas, com o maior número de doses aplicadas na nona semana, já a segunda dose foi aplicada a partir da 17ª semana até a 24ª semana com o maior número de doses aplicadas na 18ª semana.

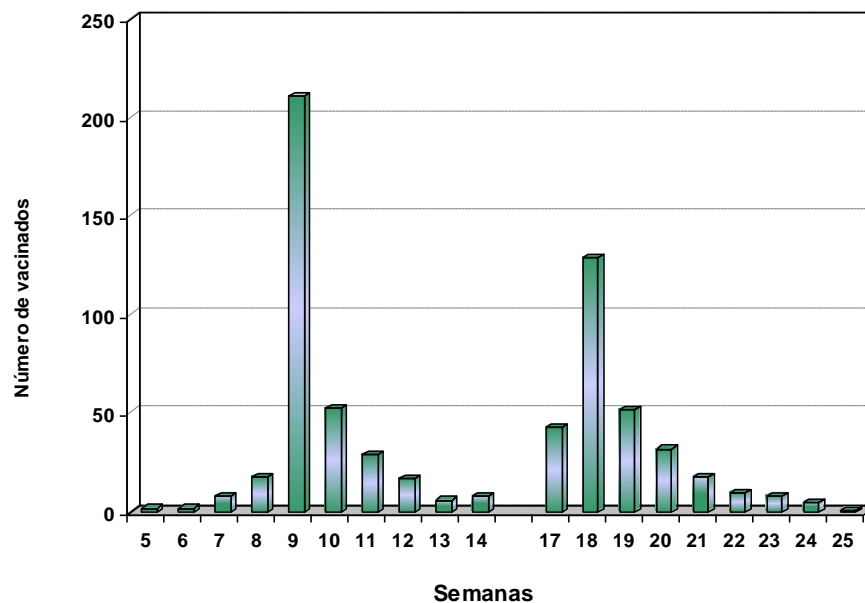


Figura 27. Distribuição dos casos de invaginação, segundo semana de aplicação da vacina contra rotavírus - 1ª e 2ª doses. Brasil, 2007 - 2009

Ao analisar o intervalo de tempo entre o diagnóstico da invaginação intestinal e a aplicação da primeira e da segunda doses da vacina, observa-se que 25/401 (6,0%) não tomaram nenhuma dose da vacina e 127 crianças (31,7%) não foram vacinadas com a segunda dose da vacina contra o rotavírus. Quando analisados os períodos de ocorrência dos 376 casos de invaginações intestinais vacinados com a primeira dose da vacina contra o rotavírus, observa-se que 12/376 (3,2%) das invaginações foram temporalmente associadas com a primeira dose da vacina; e 47/274 (11,7%) foram temporalmente associadas com a segunda dose da vacina contra o rotavírus (Tabela 7).

Tabela 7. Intervalo em dias entre a aplicação da vacina contra o rotavírus e o diagnóstico da invaginação intestinal em menores de um ano de idade. Brasil, 2007 - 2009

Intervalo em dias entre a vacina e a invaginação	Vacina contra Rotavírus 1ª dose	%	Vacina contra Rotavírus 2ª dose	%
Não fez a vacina	25	6,2	127	31,7
1 a 7	4	1,0	18	4,5
8 a 14	5	1,2	16	4,0
15 a 21	3	0,7	13	3,2
22 a 30	12	2,7	19	4,7
31 a 40	14	3,5	20	5,0
41 a 50	17	4,2	16	4,0
51 a 60	16	4,0	24	6,0
61 a 70	26	6,5	19	4,7
71 a 80	29	7,2	13	3,2
81 a 90	18	4,5	20	5,0
91 a 100	20	5,0	17	4,2
>100	212	52,9	79	19,7
Total	401	100	401	100

Ao avaliar as demais vacinas observamos que 398/401 (99,3%) das crianças iniciaram o esquema de vacinação contra a poliomielite e apenas 321/398 (80%) terminaram o esquema com três doses. Quanto à hepatite B, 399/401 (99,5%) iniciaram o esquema da vacina e apenas 332/399 (82, 8%)

completaram o esquema. Sobre a vacina tetravalente, 398/401 (99,3%) das crianças iniciaram o esquema vacinal e 322/398 (80,3%) completaram o esquema e 186/401 (46,4%) participaram das campanhas de vacinação contra a poliomielite (Figura 28).

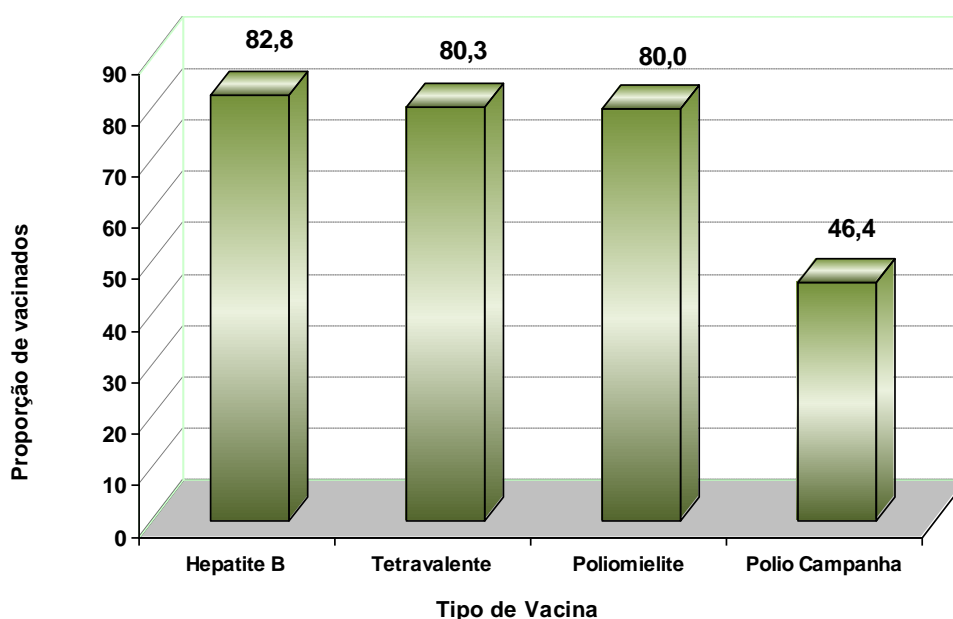


Figura 28. Proporção de crianças vacinadas com as vacinas contra Hepatite B, Tetravalente, Poliomielite e campanha de Poliomielite. Brasil, 2007 - 2009

Ao analisar a variável amamentação, observa-se que 12 não tomaram leite materno desde a data de seu nascimento, apenas leite artificial; das 401 crianças com invaginação; 194 (48,4%) das mães alimentaram seus filhos somente com leite materno até a data da invaginação; 127 (31,7%) ofereceram os seus filhos leite materno e leite artificial complementado com papas de frutas e papa de legumes; 28 (7,0%) ofereceram somente leite artificial e 52 (13,0%) ofereceram leite artificial complementado com papas de frutas e papa de legumes (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição dos casos de invaginação por mês de ocorrência e tipo de alimento ingerido até o diagnóstico da invaginação, menores de um ano de idade. Brasil, 2007 - 2009

Idade (Meses)	N	Aleitamento materno exclusivo	%	Aleita-mento misto	%	Misto complem.	%	Aleita-mento Artificial	%	Artificial comple-mentado	%
2	9	8	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
3	38	18	4,5	6	1,5	7	1,7	5	1,2	2	0,5
4	85	52	13,0	10	2,5	11	2,7	10	2,5	2	0,5
5	66	32	8,0	13	3,2	11	2,7	2	0,5	8	2,0
6	59	23	5,7	4	1,0	17	4,2	5	1,2	10	2,5
7	61	28	7,0	3	0,7	18	4,5	2	0,5	10	2,5
8	33	15	3,7	1	0,2	9	2,2	0	0,0	8	2,0
9	19	7	1,7	2	0,5	4	1,0	2	0,5	4	1,0
10	12	5	1,2	1	0,2	3	0,7	1	0,2	2	0,5
11	19	6	1,5	2	0,5	5	1,2	1	0,2	5	1,2
Total	401	194	48,4	42	10,5	85	21,2	28	7,0	52	13,0

A Figura 29 mostra que 51,6% das mães ofertaram as crianças outros tipos de alimentos além de aleitamento materno exclusivo a partir de dois meses de nascimento até a data da invaginação tais como: leite materno com leite artificial, leite artificial e artificial complementado com papa de frutas e papa de legume.

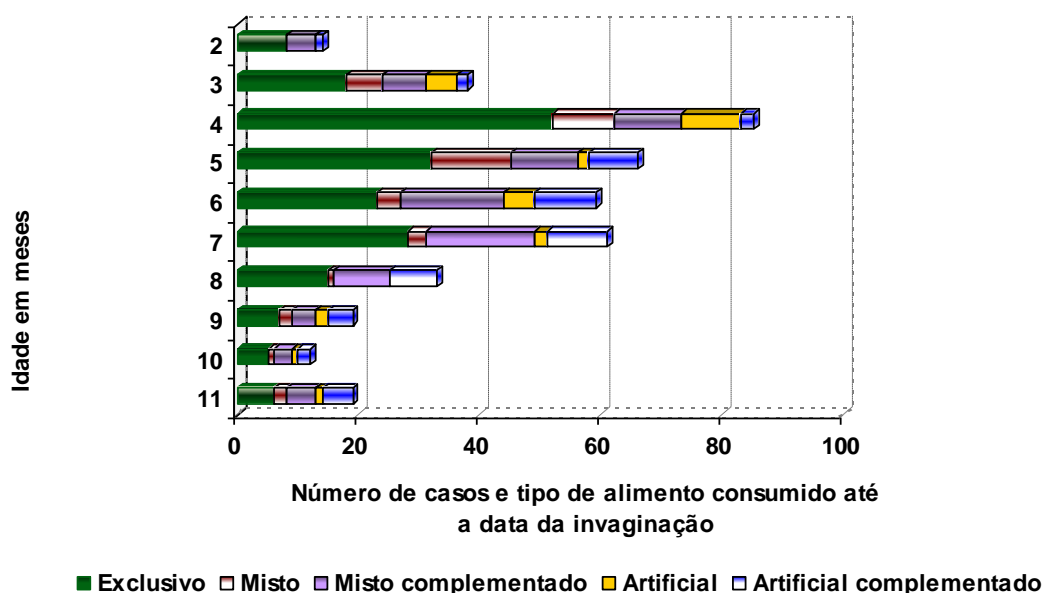


Figura 29. Número de casos de invaginação por mês de ocorrência e tipo de alimento ingerido até o diagnóstico da invaginação. Brasil, 2007 - 2009

Com relação ao número de atendimentos médicos realizados até o diagnóstico e o tratamento da invaginação intestinal, 171 crianças (42,6%) tiveram apenas uma consulta médica, 137 (34,2%) tiveram duas consultas médicas, 59 (14,7%) tiveram três atendimentos médicos e 34 (8,5%) crianças teve de quatro a seis consultas, até a invaginação ser diagnosticada.

Ao avaliar o tempo em que a criança ficou em observação para o diagnóstico da invaginação, verifica-se que 244 (60,8%) ficaram em observação na emergência até serem hospitalizadas e 157 (39,2%) foram internadas imediatamente. Das admitidas na emergência, 194/244 (79,5%) ficaram em observação até 12 horas e foram internadas na enfermaria, 42 (17,2%) ficaram de 12 a 24 horas e oito (3,3%) ficaram de 24 a 48 horas até serem internadas. A mediana de observação na emergência foi de seis horas com intervalo mínimo e máximo de uma a 96 horas. Quanto ao local de internação 272 crianças (67,8%) foram internadas na enfermaria e 129 (32,2%) foram para Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Após o início dos sintomas e hospitalização da criança com invaginação, 194 crianças (48,4%) foram diagnosticadas e tratadas até 24 horas, 59 (14,7%) tratadas até 48 horas, 55 (13,7%) até 72 horas, 45 (11,2%) em 96 horas, 20 (5,0%) com 120 horas e 28 (7,0%) com mais de cinco dias após o início dos sintomas; 37% das crianças foram diagnosticadas e tratadas após 48 horas de evolução do quadro clínico. A média em dias entre o início dos sintomas e o tratamento da invaginação foi de 2,4 dias, com DP \pm 3,1 dias e mediana de dois dias (0 a 22) e moda de um dia.

Quando analisados os sinais e sintomas informados pelas mães, observa-se que o sintoma mais frequente foram os vômitos, com 218/401 registros (54,4%), sendo 29,3% destes casos com vômitos biliosos; seguidos por dor abdominal (210 casos - 52,4%), eliminação de fezes com sangue (188 casos - 46,9%), distensão abdominal (144 casos - 35,9%), e febre (122 – casos – 30,4%), entre outros (Tabela 9).

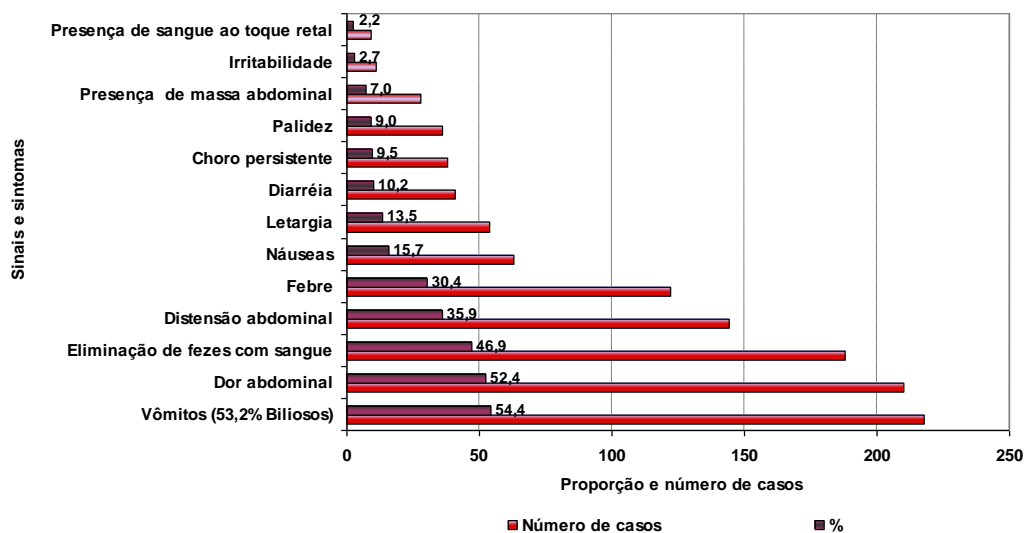


Figura 30. Distribuição dos sinais e sintomas informados pela mãe da criança segundo a ordem de ocorrência. Brasil, 2007 - 2009

Quando analisados os sinais e sintomas descritos nos prontuários pelos clínicos, observa-se que o sintoma mais referido foram os vômitos (364 - 90,8%) sendo 50,8% biliosos, eliminação de fezes com sangue, (326 - 81,3%) e o terceiro sintoma encontrado foi a dor abdominal (313 - 78,1%), seguidos por distensão abdominal (252 - 62,8%) mais palidez (223 - 55,5%), eliminação de sangue pelo reto (192 - 47,9%), febre (180 - 44,9%) e presença de sangue ao toque retal (148 - 36,9%). Entre outros sintomas, citam-se presença de massa abdominal, náuseas, ruídos hidroaéreos diminuídos, presença de massa retal, choque hipovolêmico e prolapso intestinal. A tríade clínica esteve presente em 28% dos casos (Figura 31).

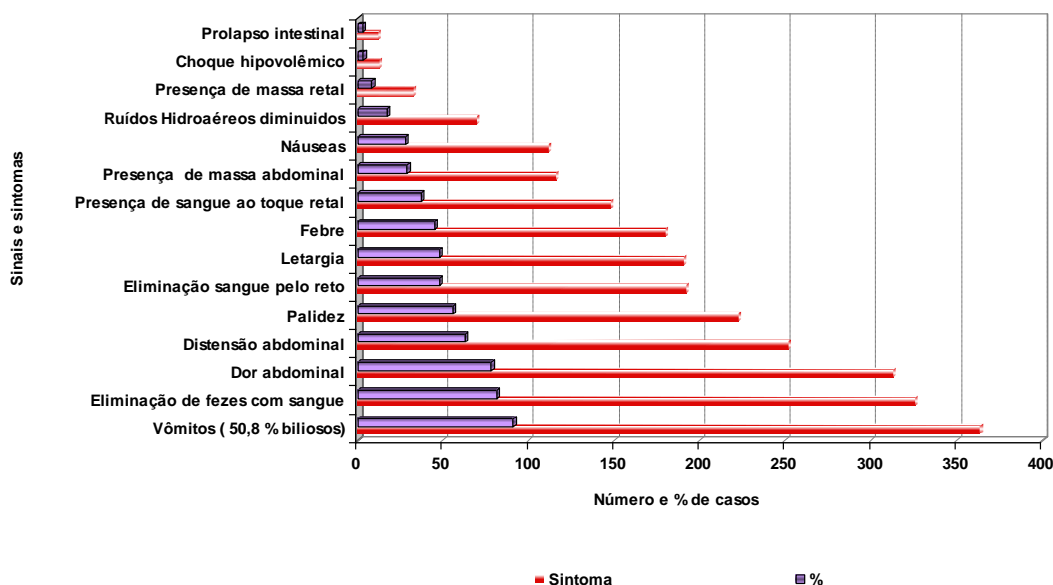


Figura 31. Distribuição dos casos de invaginação segundo sinais e sintomas descritos pelos clínicos nos prontuários das crianças. Brasil, 2007 - 2009

A confirmação diagnóstica ocorreu por meio de exames de imagem complementares: 117 (29,1%) crianças realizaram RX simples de abdômen e ultra-sonografia (USG); 98 (24,4%) realizaram RX simples; 90 (22,4%) realizaram USG; 19 (4,7%), histopatológico; 13 (3,2%) realizaram clister opaco, RX simples de abdômen e USG; 12 (3%) fizeram clister opaco e USG; e 52 (13%) crianças não fizeram qualquer exame complementar (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição dos casos de invaginação segundo tipo de exame por imagem realizado e tratamento da invaginação intestinal. Brasil, 2007 - 2009

Variável	Casos	%
RX simples de abdômen e USG	117	29
RX simples (abdômen)	98	24
USG	90	22
Histopatologia	19	5
Clister opaco, RX simples e USG	13	3
Clister opaco e USG	12	3
Não fez nenhum exame	52	13
Total	401	100

O tratamento da invaginação intestinal ocorreu por meio de cirurgia em 382 (95,3%) dos casos e destes, em 196 (48,9%) dos casos foi realizada cirurgia sem ressecção e em 186 (46,4%) foi realizada cirurgia com ressecção. Houve 11 (2,7%) resoluções incruentas por enema orientado por RX e apenas oito (2,0%) das crianças fizeram o procedimento de redução por enema. Dentre os 382 pacientes que necessitaram de tratamento cirúrgico, cinco tiveram como indicação primária a tentativa de redução por enema (com ou sem RX), sem sucesso (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição dos casos de invaginação segundo tratamento realizado. Brasil, 2007 - 2009

Tratamento da Invaginação	Nº Casos	%
Incruenta por enema orientado por RX	11	2,7
Incruenta por enema orientada por USG	8	2,0
Cirurgia sem ressecção	196	48,9
Cirurgia com ressecção	186	46,4
Total	401	100

As médias, medianas, modas e desvios-padrão dos intervalos em dias entre o início dos sintomas até o tratamento da invaginação intestinal encontram-se na Tabela 11.

Quanto à evolução clínica, 383 (95,5%) crianças tiveram alta hospitalar por cura e houve 18 óbitos.

Tabela 11. Médias, medianas, modas e desvios-padrão dos intervalos em dias entre o início dos sintomas por invaginação intestinal e o tratamento. Brasil, 2007 – 2009

Tratamento da Invaginação Intestinal	Média	DP ±	Mediana	Minima/ Maxima	Moda
Incruento por enema orientado RX	1,7	1,3	1,0	1 a 4	1,0
Resolução incruenta por enema orientado por USG	1,7	1,3	1,0	1 a 4	1,0
Cirurgia sem ressecção	2,1	2	1,0	1 a 8	1,0
Cirurgia com ressecção	3,3	3,4	3,0	1 a 11	3,0

5.3.3. Perfil clínico-epidemiológico e evolução das crianças que foram a óbito

Quanto à distribuição geográfica das 18 crianças que foram a óbito, 11 (61,1%) foram notificados pelo estado da BA, três (16,3%) pelo estado de SP, dois (11,1%) pelo estado de CE, e houve um óbito (5,6%) nos Estados do RJ e outro no RS.

A idade mais frequente foi de sete meses: em seis (33,3%) óbitos, seguida da idade de três meses com quatro (22,2%) óbitos; a média das idades dos óbitos foi de 5,5 meses com DP \pm de 2,1 meses, mediana de 5,5 (3 a 10) meses e moda de sete meses. Predominaram entre os óbitos, as crianças do sexo masculino (12 - 66,7%).

Quanto à cor/etnia, 10 (55%) eram de cor parda e seis (33,3%) de cor branca; 12 (66,7%) nasceram de parto normal; apenas uma (5,6%) nasceu prematura com 27 semanas; 13 (72,2%) choraram logo ao nascer.

A média em reais da renda familiar foi de R\$ 755,00 com DP \pm 740,00 reais, mediana e moda foi de R\$ 465,00 reais e 12 (66,7%) crianças tinham renda familiar de até um salário mínimo.

As 18 crianças receberam a primeira dose da vacina e 12 receberam a segunda dose. Dez (55,6%) fizeram uso exclusivo de aleitamento materno até a data da invaginação, cinco (27,8%) alimentaram-se com leite materno e artificial e três (17,7%) alimentaram-se com leite artificial.

Quatro (22,2%) tiveram somente um atendimento médico até o diagnóstico da invaginação, seis (33,3%) tiveram dois atendimentos, cinco (27,8%) três atendimentos e três (16,8%) tiveram mais de quatro atendimentos médico até o diagnóstico.

Os sintomas apresentados foram: eliminação de fezes com sangue e dor abdominal (16 - 88,9%); vômitos (15 - 83,3%), sendo 38,9% destes, biliosos; febre (15 - 83,3%); distensão abdominal (14 - 77,8%); palidez (10 - 55,6%) (Figura 32).

A média, em dias, entre o início dos sintomas e o tratamento da invaginação das crianças que foram a óbito foi de 4,4 dias, com DP \pm 4,0 dias, mediana de três (1 a 15) dias e moda de três dias.

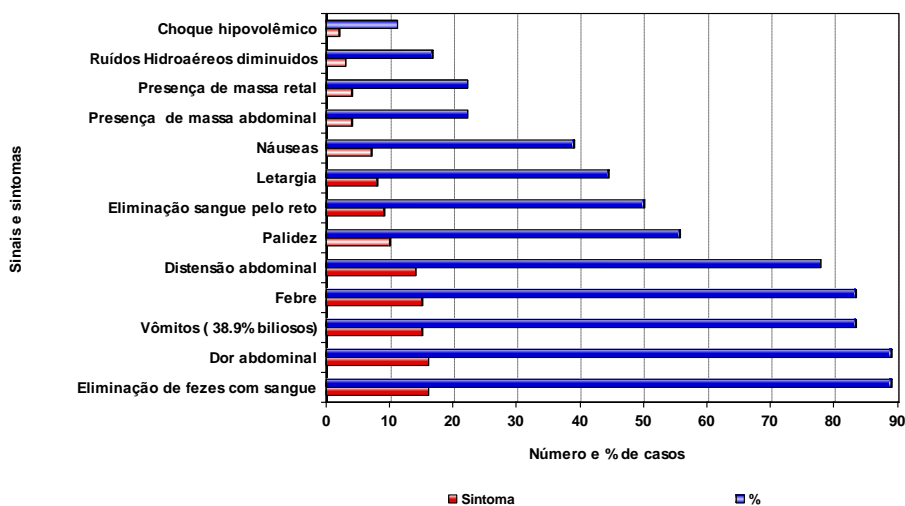


Figura 32. Distribuição dos sinais e sintomas apresentados pelas crianças que foram a óbito por invaginação. Brasil, 2007 - 2009

No presente estudo, 100% das crianças que foram a óbito fizeram tratamento cirúrgico, sendo 13 (72,2%) com cirurgia com ressecção e cinco (27,8%) com cirurgia sem ressecção.

Dos 18 óbitos relacionados com invaginação intestinal, apenas dois foram associados temporalmente com a vacina de rotavírus. Um dos óbitos foi notificado pelo estado de SP e ocorreu em 2006 após 17 dias da aplicação da segunda dose da vacina contra o rotavírus; e o segundo óbito foi notificado pelo estado de CE e ocorreu em 2009, após 16 dias da aplicação da primeira dose da vacina contra o rotavírus. A Figura 33 apresenta os 18 óbitos e o tempo em meses após aplicação da 1ª e da 2ª dose. Observa-se que apenas dois óbitos ocorreram em menos de um mês após a aplicação da vacina, os demais óbitos ocorreram com mais de um mês até sete meses após a aplicação da 1ª e da 2ª doses.

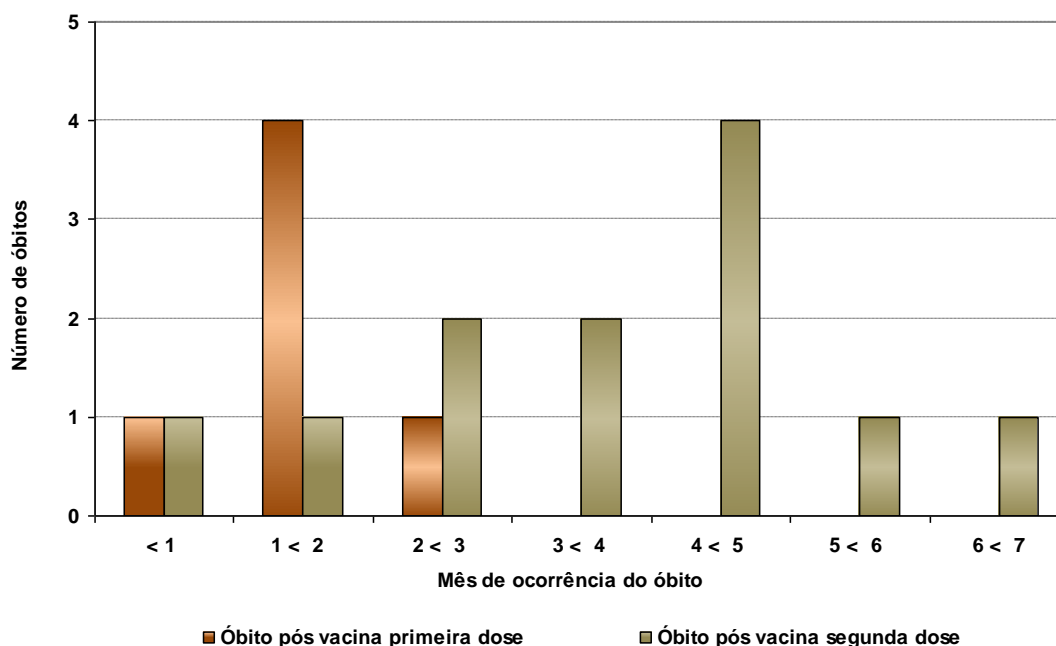


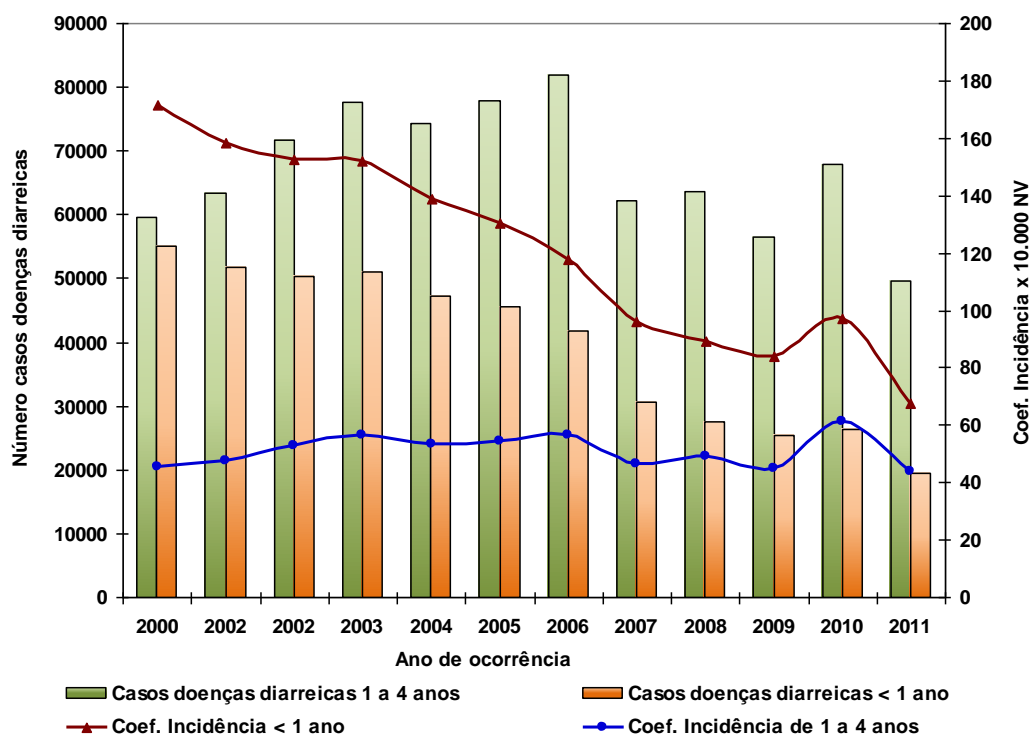
Figura 33. Distribuição dos casos de óbito por mês de ocorrência após ter recebido a 1ª e a 2ª doses da vacina contra o rotavírus. Brasil, 2007 - 2009

5.4. Relações entre os coeficientes de incidência de diarreias por rotavírus, frequência de invaginação intestinal e cobertura vacinal

A Figura 34 apresenta o número de casos e os coeficientes de incidência de doenças diarreicas em menores de um ano de idade e de 1 a 4 anos. Em 2005 eram internadas 45.648 crianças menores de um ano por diarreias nos serviços públicos com coeficiente de incidência de 130,4/10.000 NV; após a introdução da vacina contra o rotavírus e em 2011, este número passou para 19.511 internações, com coeficiente de incidência de 67,7/10.000 NV, com redução de 26.137 (57,3%) internações que foram evitadas por doenças diarreicas.

Na faixa etária de 1 a 4 anos os dados mostram que em 2005 foram internadas 77.999 crianças por doenças diarreicas, com coeficiente de incidência de 54,4/10.000 crianças de um a quatro anos, número que em 2011 foi para 49.557 internações com coeficiente de incidência de 44,0/10.000 crianças de um a quatro anos de idade, com uma redução de

28.442 (36,5%), internações. A redução do número de internações em menores de cinco anos, no período de 2007 a 2011, foi de 54.579 internações, redução de 44,2% em menores de cinco anos no período de 2007 a 2011.



Fonte: Dados do SIH atualizados em 30-07-2012

Figura 34. Número de casos de doenças diarreicas em menores de um ano e de 1 a 4 anos com seus coeficientes de incidência x 10.000 NV. Brasil, 2000 - 2011

A Figura 35 apresenta os coeficientes de mortalidade por doenças diarreicas infecciosas no período de 2000 a 2010. Quando comparamos o coeficiente de mortalidade em 2005 com relação a 2010, quatro anos após a inclusão da vacina contra o rotavírus, dados do SIM mostram que em 2005 eram notificados 1.825 óbitos por diarreias infecciosas em menores de um ano de idade, com coeficiente de mortalidade de 52,1/100.000 NV e em 2010 foram notificadas 622 óbitos, com coeficiente de mortalidade de 22,9/100.000 NV. Houve uma redução de 1.203 (66%) óbitos em menores de um ano de idade no período de 2007 a 2010. Na faixa etária de 1 a 4 anos, em 2005, foram notificados 448 óbitos, com coeficiente de mortalidade de 3,13/100.000 NV, passando em 2010 para 230 óbitos, com coeficiente de

mortalidade de 2,1/100.000 NV, com redução de 218 (51,3%) óbitos na faixa etária de 1 a 4 anos. Foram evitados 1.411 óbitos por doenças diarreicas infecciosas em menores de quatro anos no período de 2007 a 2010.

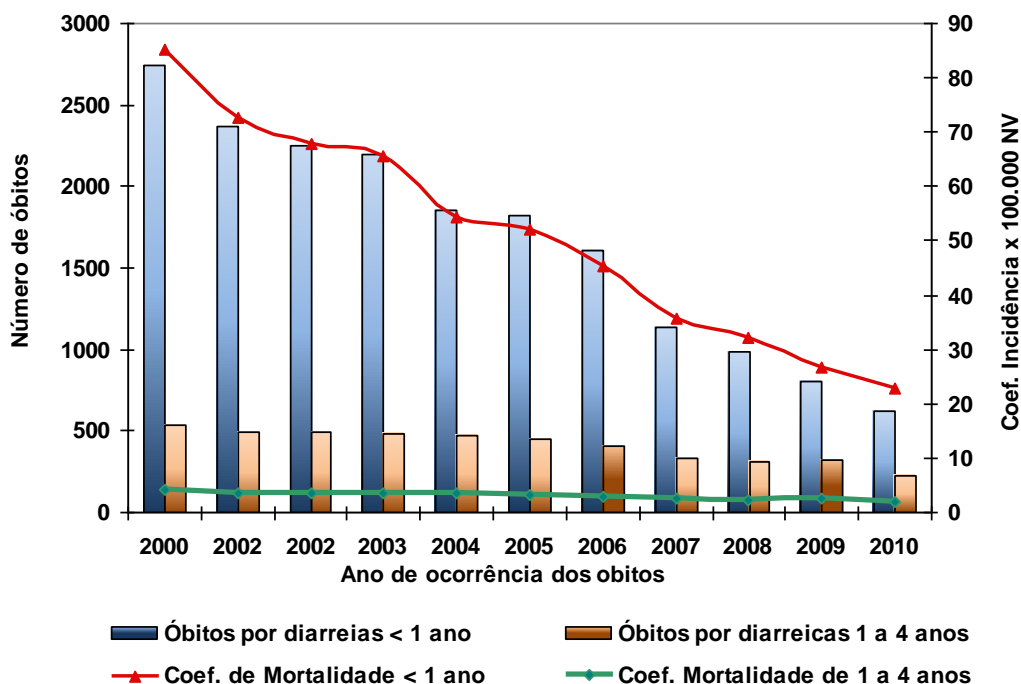
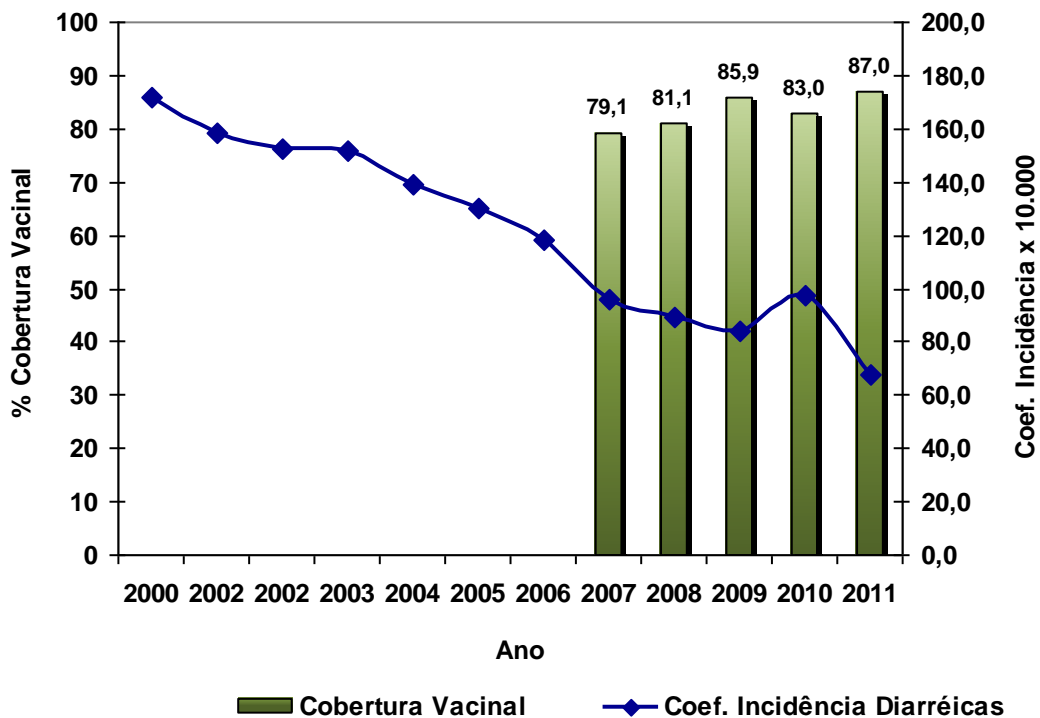


Figura 35. Número de óbitos de doenças diarreicas em menores de um ano e de 1 a 4 anos e coeficiente de mortalidade x 100.000. Brasil, 2000 - 2010

A Figura 36 apresenta as relações entre o coeficiente de incidência de doenças diarreicas e as coberturas vacinais após a introdução da vacina contra o rotavírus em 2006.

A cobertura vacinal contra o rotavírus em 2007 foi de 79,1%, em 2008 teve um aumento para 81,1% e em 2009 para 85,9% e de 83% em 2010, havendo um aumento do coeficiente de incidência de doenças diarreicas infecciosas neste ano; já em 2011 quando a cobertura vacinal aumentou para 87%, o coeficiente de incidência passou de 97,1/10.000 NV em 2010 para 67,7/10.000 NV em 2011.



Fonte: Dados do SIH atualizados em 30-07-2012

Figura 36. Coeficiente de incidência de doenças diarreicas x 10.000 NV e cobertura vacinal da vacina contra o rotavírus em menores de um ano de idade. Brasil, 2000 - 2011

Quando se comparam o coeficiente de incidência da invaginação intestinal e a cobertura vacinal contra o rotavírus (Figura 37), observa-se que o coeficiente de incidência de invaginação em menores de um ano de idade era de 0,63/10.000 NV em 2005, passando para 0,59/10.000NV em 2007 e após a vigilância ativa em 2008, passou para 1,11/10.000 NV no ano de 2010. Observa-se que o coeficiente de incidência da invaginação intestinal acompanha a elevação das coberturas vacinais.

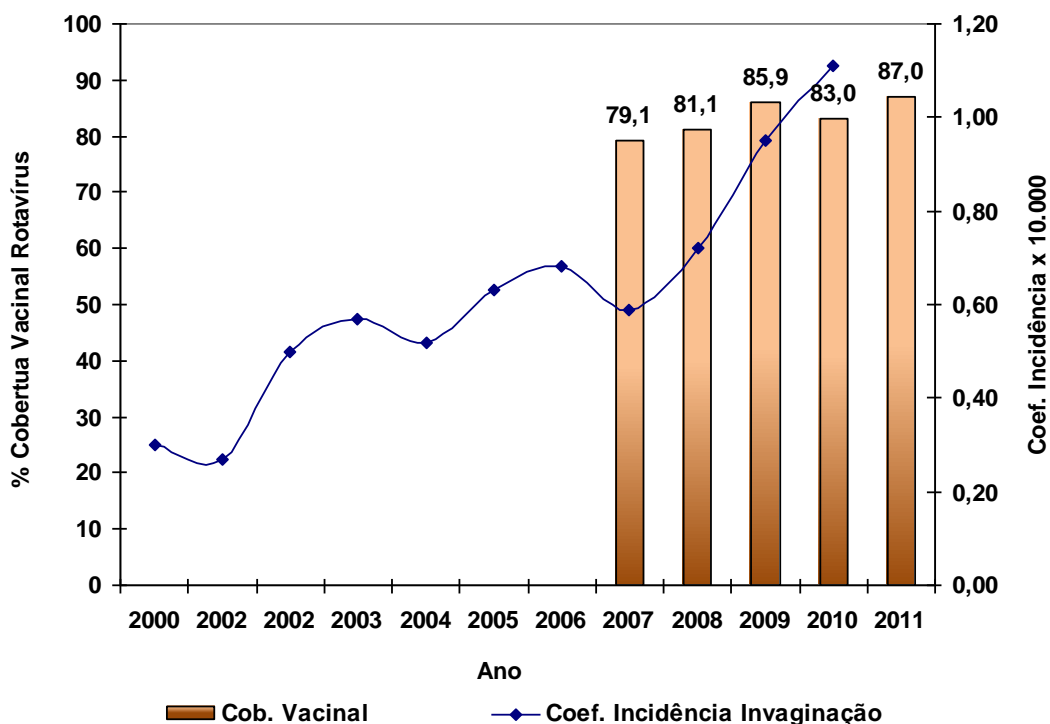


Figura 37. Coeficiente de incidência de invaginação intestinal e cobertura vacinal contra o rotavírus. Brasil, 2000 - 2011

A Tabela 12 apresenta o número de invaginações temporalmente associadas com a vacina contra o rotavírus no período de 2007 a 2010, em relação com a primeira dose da vacina rotavírus; verificou-se que em 2007 oito casos foram associadas com a primeira dose, com coeficiente de incidência de 2,9/1.000.000 de doses aplicadas e houve oito casos associados com a segunda dose, com coeficiente de incidência de 3,5/1.000.000 de doses aplicadas; já em 2008, foram associados temporalmente 19 casos de invaginações, somente com a segunda dose, com coeficiente de incidência de 7,9/1.000.000 de doses aplicadas. Em 2009 foram associados quatro casos de invaginação com a primeira dose e 20 casos com a segunda dose; e em 2010 apenas quatro casos. O total de invaginações temporalmente associadas com a primeira dose, no período de 2007 a 2010, foi de 12 invaginações, com o coeficiente médio de incidência de 1,1/1.000.000 de doses aplicadas; e para o total de 51 invaginações temporalmente associadas com a segunda dose neste mesmo período, o

coeficiente médio de incidência foi de 5,3/1.000.000 de doses aplicadas (Tabela 12).

Tabela 12. Número de casos de invaginação intestinal temporamente associado com a aplicação da 1ª e 2ª doses da vacina contra o rotavírus e sua incidência por doses aplicadas. Brasil, 2007 - 2010

Ano	Invaginação 1º Dose	Doses aplicadas	Incidência* Doses aplicadas	Invaginação 2ª Dose	Doses aplicadas	Incidência* Doses aplicadas
2007	8	2.716.709	2,94	8	2.306.722	3,47
2008	-	2.763.405	-	19	2.382.367	7,98
2009	4	2.826.616	1,42	20	2.476.766	8,08
2010	-	2.740.755	-	4	2.391.533	1,67
Total	12	11.047.485	1,09	51	9.557.388	5,34

Fonte: SI-PNI/SVS/MS em 20/06/2012
 Fonte: SI- EAPV/PNI/SVS/MS em 20/06/2012
 Incidência* x 1.000.000 de doses aplicadas

Na Figura 38 são observados os coeficientes de mortalidade e a taxa de letalidade por doenças diarreicas, assim como os coeficientes de mortalidade por invaginação intestinal, em relação com as coberturas vacinais para rotavírus. Quando comparamos o coeficiente de mortalidade em 2005 com relação a 2010, observa-se que a taxa de letalidade por doenças diarreicas, acompanhou a queda da mortalidade; em 2005 antes da introdução da vacina estava em 4,0%, e após a inclusão da vacina a taxa caiu para 2,4%, em 2010. Comparando-se o coeficiente de mortalidade por invaginação com a cobertura vacinal, observa-se que, no período, a mortalidade de crianças se manteve a menos de 1/100.000 NV. A cobertura vacinal em 2007 foi de 79% e em 2011 passou para 87%, ainda abaixo do indicador epidemiológico para manutenção e controle das doenças diarreicas por rotavírus, que é de 90%.

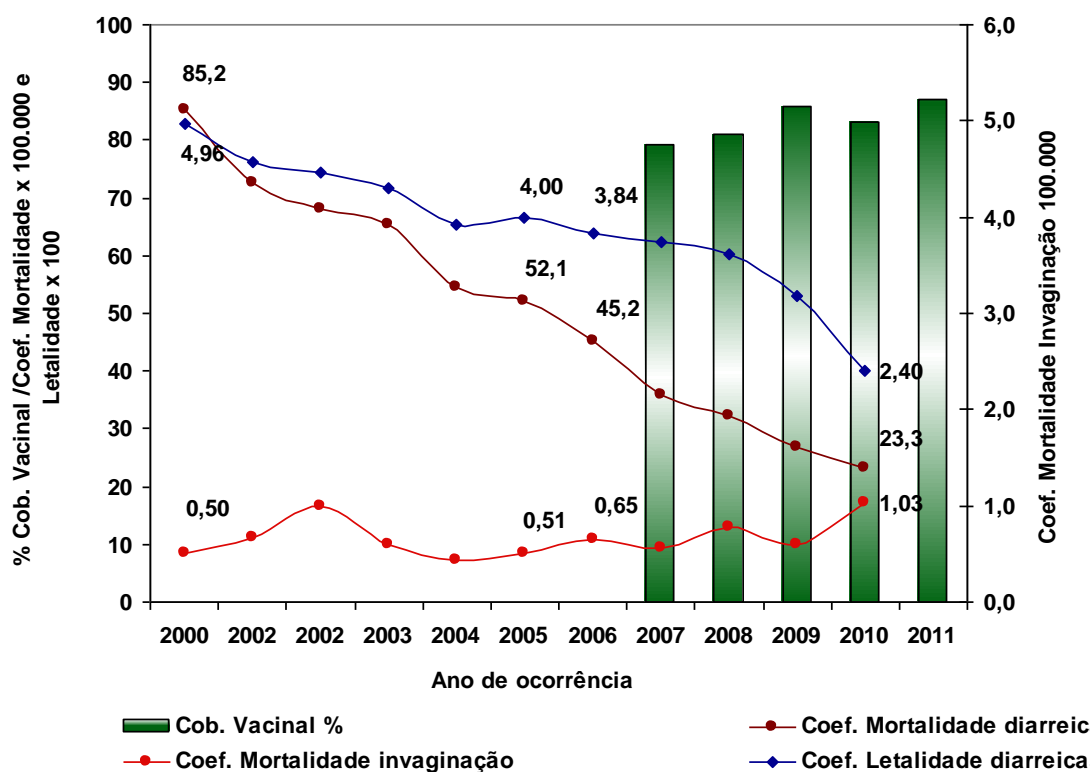


Figura 38. Coeficiente de mortalidade e de letalidade por doenças diarreicas e por invaginação em relação à cobertura vacinal contra o rotavírus, Brasil, 2000 - 2010

A Figura 39 mostra o número de casos de doenças diarreicas e de invaginação intestinal por mês de notificação registrados no SIH; observa-se que os casos de invaginação intestinal acompanham a sazonalidade das doenças diarreicas, coincidindo com os meses de julho a outubro com picos em setembro.

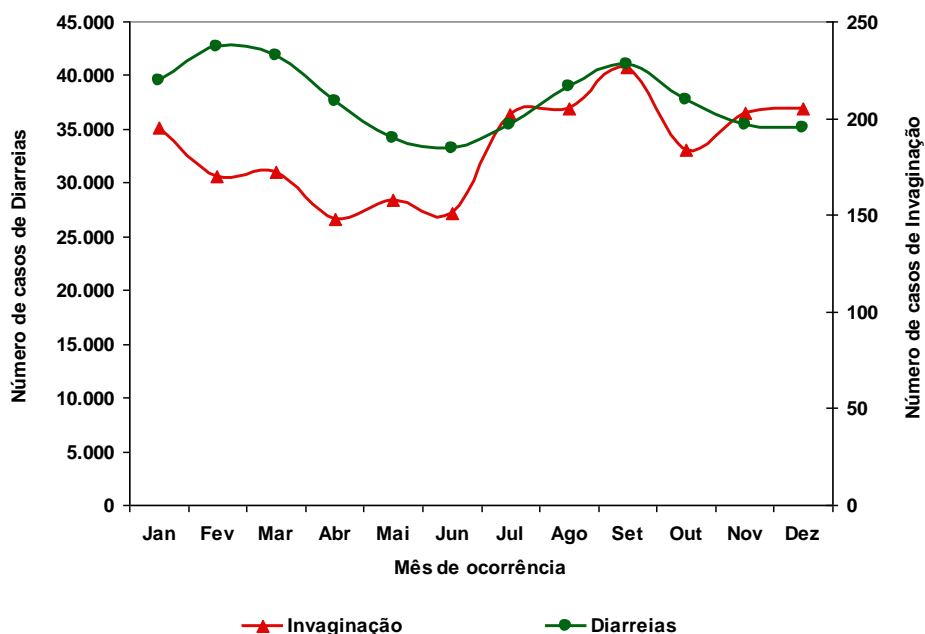


Figura 39. Número de casos de diarreias infecciosas e invaginação intestinal por mês de notificação em menores de um ano de idade, Brasil, 2000 - 2010

A Tabela 13 apresenta um resumo da análise comparativa das doenças diarreicas infecciosas e da invaginação intestinal, entre os anos 2005 e 2010, demonstrando o número de internações e óbitos evitados e os potenciais benefícios da vacinação do ponto de vista coletivo.

Tabela 13. Análise comparativa da ocorrência de eventos relacionados à diarreias infecciosas e invaginação em crianças <1 ano e de 1 a 4 anos de idade em anos selecionados antes e depois da implantação da vacina oral de rotavírus humano. Brasil, 2005 e 2010

Ano	Internações hospitalares ¹		óbitos doenças diarreicas e Invaginação					Estimativa de eventos evitados por doenças diarreicas						
	<1 ano ²	1 a 4 anos ²	<1 ano ³	<1 ano ⁴	1 a 4 anos ⁴	<1 ano ⁵	internações <1 ano	%	internações 1 a 4 anos	%	óbitos <1 ano	%	óbitos 1 a 4 anos	%
2005	45.648	77.999	222	1.825	448	18	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	19.511	47.650	301	632	230	28	26.137	57	30.349	39	1.193	65	218	51

Fonte: SIH/SIM/MS

1- Internações por Diarreias infecciosas ano de 2011 em 30-07-2012

2- Doenças diarreicas

3- Internação por invaginação

4- Óbitos doenças diarreicas

5- Óbitos por invaginação

6. DISCUSSÃO

A invaginação intestinal ocorre quando um segmento proximal de alça intestinal penetra em um segmento distal, causando compressão vascular do mesentério, com conseqüente edema, isquemia, necrose e, por fim, perfuração com peritonite (MACKSOUND, 1998). É uma das causas mais comuns de abdome agudo na infância. Independentemente da causa da invaginação, o processo fisiopatológico final é o mesmo. À medida que a invaginação penetra no segmento distal, a compressão provoca oclusão venosa (MACKSOUND, 1998). A menos que ocorra redução espontânea da invaginação, haverá edema intestinal com comprometimento arterial. A isquemia intestinal leva à perda da integridade da mucosa, com conseqüente extravasamento de sangue e muco das superfícies mucosas. O edema progressivo acaba provocando oclusão vascular total, necrose isquêmica e infarto intestinal. A perfuração intestinal acaba levando à peritonite, complicação mais grave e menos desejada. (HILTON, 1996). Este processo final ocorrerá apenas nos casos em que uma intervenção não seja efetuada em tempo hábil.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência anual de invaginação varia de continente para continente. Na Ásia é de 7,7/10.000 crianças nascidas vivas (WHO, 2002; GUO *et al*, 1986). Na Austrália e na Nova Zelândia a incidência parece ser semelhante a dados europeus mais recentes, que variam de 5,0 a 23,0/10.000 nascidos vivos (WHO, 2002; JUSTICE *et al* 2005; HUPPERTZ *et al*, 2006), nos Estados Unidos tem se observado incidências de 1,8 a 5,6/10.000 menores de um ano (CHANG *et al*, 2001; PARACHAR *et al*, 2000; SIMONSEN *et al*, 2001), na Inglaterra de 6,6/10.000 menores de um ano (GAY *et al*, 1999). Os resultados da incidência de intussuscepção no Vietnã foi 30,2/10.000 em crianças <1 ano de idade (95% CI: 25,8-35,2), substancialmente maior do que na Austrália 7,1/10.000 (Bines *et al*, 2006). Na América Central e América do Sul a

incidência anual é menor do que nos outros continentes e varia de 3,5/10.000 crianças menores de um ano numa região da Venezuela (PÉREZ-SCHAEL *et al*, 2001; WHO, 2002), a 5,2/10.000 crianças menores de um ano no Chile (Yalda *et al*, 2004). O coeficiente médio de incidência de invaginação intestinal observado no Brasil foi de 0,61/10.000 NV, no período estudado, bem menor em comparação aos demais países citados. É importante ressaltar que diferenças nas bases de dados relacionadas com cobertura e qualidade dos sistemas de informações e metodologias diferentes entre os diversos estudos poderiam explicar diferenças na magnitude da incidência nos diversos países.

No Brasil, a invaginação intestinal apresentou padrão variável de incidência média por regiões geográficas e por Unidade Federada, ocorrendo em todos os meses do ano, principalmente, entre os meses de julho e outubro com pico no mês de setembro, época da primavera no país. No Brasil, estudos têm demonstrado que nas regiões com climas mais amenos (Sul, Sudeste e Centro-Oeste) há maior incidência de diarreia por rotavírus nos meses mais frios (maio a setembro), enquanto nas regiões mais quentes (Norte e Nordeste) a infecção por rotavírus ocorre com a mesma magnitude durante todos os meses (MUNFORD *et al*, 2007). Neste estudo, as regiões com maior incidência de invaginação intestinal e os meses em que mais ocorreram as invaginações são coincidentes com as regiões e meses onde ocorre também maior frequência de diarreias. Em estudo realizado na França foi encontrado também um pico de frequência dos casos na primavera, quando ocorreram 37% dos casos (LUI *et al*, 2001). Nos países temperados, no entanto, tem sido relatada incidência sazonal com pico no verão. Não há um consenso quanto à distribuição anual ou época de maior prevalência e não existem dados que possam relacionar a época de ocorrência à causalidade (WHO, 2002; JUSTICE *et al*, 2005). Segundo Bines (2006) existe uma forte associação entre infecção por adenovírus e invaginação. Foram identificados no Vietnã e na Austrália casos positivos para adenovírus nas fezes de crianças com invaginação. Os estudos foram feitos em dois hospitais: Hospital Nacional de Pediatria (NHP)

com 34% de frequência, e no Hospital Infantil Real (RCH), com 40%. Dos adenovírus respiratórios, as espécies C foram predominantemente identificadas nos hospitais – no RCH: 13/19, (68%); e no NHP: 29/51, (57%). Estes resultados sugerem que o adenovírus possa desempenhar um papel importante na etiologia da invaginação (Bines *et al*, 2006). Neste mesmo estudo 522/533 (96%) dos pacientes com invaginação foram imunizados de acordo com o esquema recomendado, e não foi identificada nenhuma relação entre a imunização e a invaginação intestinal (Bines *et al*, 2006).

Existem relatos com argumentações quanto à associação da invaginação intestinal com algumas infecções intestinais por rotavírus (LYNCH *et al*, 2006; VARGAS *et al*, 2006) ou adenovírus, e desta maneira, haveria uma maior incidência de invaginação intestinal na primavera, época com maior número de casos dessas infecções (LYNCH *et al*, 2006). Há também relato de invaginação crônica secundária à linfadenite mesentérica causada por *Yersinia enterocolitica*, (HERVAS *et al*, 1992) sendo comuns essas associações com quadros infecciosos intestinais.

No Brasil, na distribuição por sexo prevaleceu o sexo masculino com 59,7% dos casos o que coincide com outros estudos já realizados (STRINGER, 1992; WHO, 2000; PÉREZ-SCHAEEL *et al*, 2003; NELSON *et al*, 2002; O'RYAN *et al*, 2003; UGWU *et al*, 2000; KUPPERMANN *et al*, 2000). A faixa etária mais acometida foi de quatro a sete meses com 63,2% dos casos, diferentemente, porém superpostas, às faixas etárias mais relatadas na literatura, de três a oito meses (ALCOHLADO *et al*, 1989; STRINGER, *et al*, 1992; CHANG *et al*, 2002; NELSON *et al*, 2002; PARACHAR *et al*, 2000; GAY *et al*, 1999; ESCHEL *et al*, 1997), de quatro a dez meses (Bisset, 1988) ou entre cinco a dez meses de idade (EIN *et al*, 1997; WASEEM; WEST *et al.*, 1987).

No que se refere à etnia, não há consenso quanto ao maior número de casos em determinada raça (WHO, 2002). Neste estudo, foi encontrada uma prevalência importante na cor parda com 182 casos (45,4%) e não foram relatadas crianças indígenas com invaginação. Observa-se, no entanto, variações nas taxas de incidência de invaginação nos diferentes

continentes, e uma distribuição bem desigual nos casos avaliados nos EUA, com 27 a 35/100.000 hab. em crianças brancas, 32 a 50/100.000 hab. em crianças negras e de 112 a 217/100.000 hab. em crianças de outras etnias, bem semelhante aos dados encontrados no Japão (PARASHAR *et al*, 2000; NAKAGOMI *et al*, 2005). Também foi relatada incidência menor de intussuscepção em crianças indígenas (33/100.000) em relação às não-indígenas, na Austrália (104/100.000) (JUSTICE *et al*, 2005).

Neste levantamento observou-se que 169 crianças (42,1%) nasceram de parto cesareano e 24 (6,0%) nasceram prematuras com 27 a 36 semanas. Segundo dados do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde, e Coordenação Geral de Informação e Análise (MS/SVS/DASIS/CGIA), A proporção de partos cesareanos elevou-se de 40,2% em 1996, para 50% em 2008, entre os tipos de partos classificados, com as maiores proporções na região Sudeste (55,7% em 2008) e tendência crescente em todas as regiões. A proporção de partos cesareanos entre as mulheres de baixa escolaridade (menos de oito anos de estudo) é próxima de 20%, e quase 70% entre as mães com 12 ou mais anos de estudo. A proporção de cesareanas em primíparas em 2005 foi de 50,2% (MS, 2011), fator predisponente para que os partos subsequentes sejam cirúrgicos, com exposição a maiores riscos materno e infantil (MS, 2011; VILLAR *et al*, 2006; MACDORMAN *et al*, 2006). Neste estudo, a proporção de parto cesareano entre os casos de invaginação foi compatível com a tendência aumentada de partos cirúrgicos no Brasil.

Quando analisado o peso da criança ao nascer, a grande maioria (93,2%) apresentava-se dentro do esperado para a curva de peso em relação à idade. Tem sido referido, desde a descrição da doença por Hirschsprung, que as crianças com invaginação são, geralmente, bem nutridas e saudáveis (BISSET, 1988; WAYNE *et al*, 1973). Os resultados deste trabalho confirmaram o que se encontra, então, na maioria dos estudos, quanto às características de peso e altura. Ao analisar o grau de instrução das mães, observamos que 184 (45,9%) têm menos de oito anos

de estudo. A escolaridade materna é um fator de risco importante para a sobrevivência infantil e indicador da condição socioeconômica. Segundo dados do MS/SVS/DASIS/CGIA, 40% das mães em 2008 tinham menos de 8 anos de instrução, variando entre 39% na região Nordeste e 28% na Sudeste, o que demonstra as desigualdades sociais existentes no País. A coorte estudada reflete esse dado social em relação à escolaridade da população brasileira (MS, 2011).

Quanto à renda familiar, 319 (79,6%) famílias ganhavam até dois salários mínimos. É importante destacar que população com baixa renda e com dificuldades ao acesso à saúde ou com mais procura por cuidados de saúde, tem sido relacionada com a invaginação intestinal (BINES *et al* 2005; WHO, 2002; VAN *et al*,1999). Dados divulgados pelo IBGE, 2003, de acordo com Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, indicam que a participação do Sistema Único de Saúde nas hospitalizações de crianças menores de cinco anos por todas as causas foi de 77% e no setor privado de 23% (IBGE, 2003). Os planos de saúde privados atuam no sistema brasileiro introduzindo um elemento de geração e manutenção de desigualdade social no acesso e na utilização dos serviços de saúde porque cobrem, majoritariamente, uma parcela da população com predominância de pessoas com maior rendimento familiar (PARAHYBA, 2006; SOMME *et al*, 2006).

No presente estudo, 51,6% das mães ofereceram aos seus filhos desde o nascimento, alimentação materna combinada com alimentação artificial ou alimentação artificial isoladamente complementada com papas de frutas e papa de legumes até a data da invaginação intestinal. O aleitamento materno é a estratégia isolada que mais previne mortes infantis, além de promover a saúde física, mental e psíquica da criança e da mulher que amamenta. Recomenda-se o aleitamento materno por dois anos ou mais, devendo ser exclusivo nos primeiros seis meses de vida (JONES *et al*, 2003). Estudo realizado sobre prevalência de aleitamento materno nas capitais brasileiras revela que na capital de MG a prevalência de aleitamento

materno foi de 37,9%, no RJ 40,7%, em SP 39,1%, no PR 46,1%, no RS 38,2%, na BA 36,5% e no CE 32,9% e a média do Brasil foi de 41% (MS, 2008). A casuística estudada reflete essa baixa prevalência do aleitamento materno exclusivo, encontrada no país.

Segundo a OMS, para bebês de mães com maior escolaridade o risco de morrerem no primeiro ano de vida é de 3,5 vezes em crianças não amamentadas, quando comparadas com as amamentadas. Para as crianças de mães com menor escolaridade, esse risco era 7,6 vezes o das crianças amamentadas, pois a introdução precoce de outros alimentos está associada à maior número de episódios de diarreia (WHO, 2000). Estudos mostram que introduzir alimentos nas dietas das crianças antes dos seis meses de vida modifica o risco de ter invaginação intestinal. Estudos realizados por Brian *et al*, encontraram na sua análise uma associação entre invaginação intestinal e fatores sociodemográficos e fatores alimentares que proporcionam mais conhecimentos sobre várias observações de estudos anteriores da epidemiologia da intussuscepção, revelando que o risco foi modificado pelo tipo de leite consumido e o tempo de introdução de alimentos sólidos por crianças (BRIAN *et al*, 2010).

Aleitamento não exclusivo na alimentação e recente introdução de sólidos foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento da invaginação nas crianças que receberam a vacina Rotashield®, e questões culturais e práticas de desmame precoce foram sugeridas como uma das explicações para a diferença nas taxas observadas em indígenas e indianos Malays (LAIDIN, 1982).

No presente estudo 57,4% (230) das crianças tiveram mais de dois atendimentos médicos até o diagnóstico e até que a intervenção da invaginação fosse realizada, o que significa que estas crianças tiveram duas ou mais consultas médicas sem um possível diagnóstico acurado, aumentando o risco de complicações intestinais e até óbito. Uma vez internadas, a elucidação do diagnóstico nestas crianças levaram, em média, 2,4 dias desde o início dos sintomas até o tratamento e 37% (148) das

crianças foram tratadas após 48 horas. Relatórios anteriores indicaram que a apresentação tardia da criança nos hospitais para resolução da invaginação predispõe a complicações (PARASHER *et al*, 2000; KAISER *et al*, 2007; SAXENA *et al*, 2007; KO *et al*, 2002). Situações em que o tempo de diagnóstico não tem sido o ideal tem sido relatado em outros países em desenvolvimento (AMEH, 2002; VAN *et al*, 1999; MEIER *et al*, 1996; RAWASHDEH *et al*, 1995). Alguns estudos têm citado que pode ser devido à dificuldade de acesso aos sistemas de saúde nos países em desenvolvimento (WHO, 2002; HUPPERTZ *et al*, 2006) ou, provavelmente, por ser o diagnóstico da invaginação subestimado pelos médicos, piorando o prognóstico das crianças, e, aumentando o risco de complicações (HUPPERTZ *et al*, 2006). É de extrema importância que se faça o diagnóstico precocemente e de maneira acurada dentro das primeiras 24 horas do início dos sintomas, para que se tome a conduta mais adequada, com objetivo de prevenir as complicações de uma terapêutica tardia ou de condutas inadequadas. Caso o progresso da invaginação intestinal não seja tratado, a obstrução arterial pode resultar em necrose intestinal, perfuração, e possivelmente levar à morte (YOON *et al*, 2001; KOMBO *et al*, 2001; SUH *et al*, 1968).

Neste estudo apenas 28% das crianças com invaginação apresentaram a tríade clássica de invaginação, – dor abdominal, massa palpável e muco do tipo “geleia de morango” – menos de um terço dos casos. Segundo HUPPERTZ, a tríade clássica da invaginação está presente em apenas um terço dos pacientes e muitas vezes o diagnóstico clínico da invaginação não é realizado nas crianças que procuram as emergências (HUPPERTZ *et al*, 2006). No presente estudo, na apresentação clínica da invaginação intestinal houve, mais frequentemente, vômitos – em mais de 50% dos casos do tipo bilioso – eliminação de fezes com sangue e dor abdominal seguida por distensão abdominal.

A confirmação diagnóstica em 82,3% dos casos ocorreu por meio de exames de imagem, usando RX simples de abdômen e ultra-sonografia, ou estes dois exames isoladamente. Alguns autores não recomendam a

realização das radiografias quando há alta suspeita clínica de invaginação (CUNHA *et al*, 2005). No entanto, quando os achados clínicos e os sintomas são imprecisos ou confusos, torna-se conveniente o uso de radiografia simples como procedimento inicial (SARGENT *et al*, 1994). A Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica (ABCP), o Colégio Brasileiro de Radiologia e o Colégio Brasileiro de Cirurgiões recomendam que a investigação radiológica deva ser iniciada com radiografia simples de abdome, destacando que em 50% dos casos pode-se identificar massa opacificada represando os gases no colo transverso. Do mesmo modo a ABCP recomenda que a ultrassonografia seja o exame de escolha para o diagnóstico da invaginação, devido a elevadas sensibilidade e especificidade, por não ser invasivo e, ainda, ser rápida, de menor custo, não expondo o paciente à radiação, e permitindo um diagnóstico acurado, além de mostrar imagens características do “alvo” (em cortes transversais) e “pseudo-rim” (em cortes longitudinais) (DANEMAN, 2003; SCHMUTZ *et al*, 1997; BHISSITKUL *et al*, 1992; RAGU, 1994).

A frequência de tratamento cirúrgico nos sete estados estudados foi alta (95%); este tratamento cirúrgico de rotina em nosso meio pode estar relacionado a fatores que ainda ocorrem em alguns países em desenvolvimento, como a falta de instalações e/ou pessoal devidamente treinado para fazer um diagnóstico adequado e para a resolução não cirúrgica da invaginação (AMEH, 2002; VAN *et al*, 1999; CANEIRO *et al*, 2004). A taxa de ressecção intestinal em mais de 50% dos casos neste estudo pode estar relacionada com falta de diagnóstico por ocasião na primeira visita das crianças nos postos de saúde ou mesmo nos hospitais e é semelhante, em termos de frequência, ao que foi relatado anteriormente (KAISER *et al*, 2007; AMEH, 2002; EIN *et al*, 1997). Outros autores relatam que crianças que se apresentam tardiamente para o diagnóstico têm predisposição a complicações intestinais (PARASHER *et al*, 2000; KAISER, 2007; SAXENA, 2007; KO, *et al*, 2002).

Uma proporção considerável de crianças com invaginação intestinal apresentou-se nos hospitais após 24 horas do início dos sintomas. Casos

que se apresentam após 24 horas do início dos sintomas, têm maior incidência de complicações intestinais e requer intervenção cirúrgica, conseqüentemente, muitos precisando de ressecção, e elevando as taxas de letalidade. No nosso estudo 100% das crianças que foram a óbito tiveram indicação de tratamento cirúrgico, e 13 (72,2%) crianças fizeram cirurgia com ressecção. Relatos sugerem que a necessidade de cirurgia e o risco de morte podem ser diminuídos pelo encurtamento do período entre o início dos sintomas, diagnóstico e tratamento (STRIGER et al,1992). A maior parte dos óbitos relatados nestes estudos pode estar associada com diagnóstico tardio, aliada a desinformação sobre o risco da doença e dificuldade de acesso aos serviços de saúde.

Melhorar os cuidados pré-operatórios desses casos pode melhorar esses resultados. Esforços dos sistemas de saúde direcionados para a melhoria no diagnóstico da invaginação intestinal nas primeiras 24 horas do início dos sintomas são necessários, como por exemplo, facilitar o acesso aos serviços de saúde e proporcionar melhor diagnóstico nas emergências facilitando seu diagnóstico por meio de imagens, como radiografias simples do abdome, radiografias contrastadas (clister opaco), bem como ecografia.

No estudo foram identificados 18 óbitos e 67% deles tinham uma renda familiar de 465 reais, 77,7% tiveram de duas a mais de quatro consultas médicas até chegarem ao hospital onde foi realizado o diagnóstico da invaginação e a média entre o início dos sintomas e o tratamento da invaginação dos óbitos foi de 4,4 dias. Segundo estudo de BERNARDO & VICTORIA, na infância a baixa renda esteve associada com maior risco de óbito por doenças infecciosas e causas perinatais (BERNARDO *et al*, 2008). O coeficiente de mortalidade por invaginação, em geral, é extremamente baixo, 4/1.000.000 de nascidos vivos, uma vez que o evento também é raro na população (AVIS, 2003) mas pode elevar-se dependendo do tempo de evolução do quadro clínico (HUPPERTZ *et al*, 2006). Relatórios recentes de vários países desenvolvidos indicam que a mortalidade por invaginação na infância tem declinado para bem menos de 1% (HUPPERTZ *et al*, 2006;

KAISER et al, 2007; SAXENA, 2007; BUETTCHER et al, 2007; BLANCH et al, 2007).

Quando se analisa a situação das crianças em relação à vacinação contra rotavírus, observa-se que 93,8% das crianças com invaginação foram vacinadas com a primeira dose, 12 (3,2%) foram temporalmente associadas com a primeira dose da vacina no período de 2007 a 2009 e 47 (12%) foram associadas com a segunda dose. Estudo de caso-controle realizado nos EUA, no período de novembro de 1998 a junho de 1999, em hospitais de 19 estados, mostrou que 74/429 (17,2%) dos casos de invaginação tinham sido vacinados e 226/1763 (12,8%) dos controles também foram vacinados, com OR de 1,42 (IC 95%:1,05 a 1,91); a maioria dos casos foi associada com a primeira dose da vacina e foi concentrada na primeira semana após a vacinação (MURPHY *et al*, 2001). Outro estudo mostrou que a incidência de invaginação intestinal em não-vacinados foi de 2,5/10.000 nascidos vivos (NV) (IC 95%: 1,7 a; 3,5/10.000), e no período da introdução da vacina Rotashield a incidência entre os vacinados chegou a 34/10.000 NV (IC 95%:12,8 a 90,6) (KRAMARZ *et al*, 2001).

Estudo de caso-controle multicêntrico realizado no Brasil e no México sobre o “Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus” mostrou que as chances das crianças com invaginação, no México, de terem sido expostas à primeira dose da vacina, quando comparadas aos controles foi de 5,7 (OR) (IC 95%: OR 2,3 a 14,4). No Brasil as chances das crianças com invaginação de terem sido expostas à segunda dose quando comparadas com os controles foi de 1,9 (OR) (IC 95%: OR 1,9 a 3,4) (MANISH *et al*, 2011). No Brasil, o coeficiente médio de invaginação intestinal, temporalmente associada com a primeira dose da vacina Rotarix, foi de 1,09/1.000.000 de doses aplicadas e com a segunda dose foi de 5,34/1.000.000 de doses aplicadas; considera-se que o risco de invaginação esperado seria de menos de 1 caso para 10.000 a 30.000 doses aplicadas após uso da vacina RRV-TV para crianças que vivem nessas regiões (GLASS *et al*, 2005; PARACHAR *et al*, 2003).

Apenas dois óbitos foram temporalmente associados com a vacina de rotavírus. Um dos óbitos foi notificado em 2006 após 17 dias da aplicação da segunda dose da vacina contra o rotavírus e o segundo óbito foi notificado em 2009, após 16 dias da aplicação da primeira dose da vacina contra o rotavírus.

Quando comparados o número de casos de invaginação notificados em 2005 (222) com os notificados em 2010 (301), há 79 casos de invaginação a mais após a implantação da vacina; este aumento pode estar relacionado também à vigilância de eventos adversos, implantada em 2006, por ocasião da implantação da vacina rotavírus no país e aliada também à vigilância sentinela para invaginação implantada em 53 hospitais em sete estados brasileiros por ocasião da realização da pesquisa de monitoramento da segurança da vacina; assim como, também podem estar associados a um melhor diagnóstico pelos profissionais de saúde devido à sensibilização dos profissionais de saúde realizada pelo estudo.

A introdução da vacina contra o rotavírus no Programa Nacional de Imunizações infantil no Brasil, foi associado a um declínio importante na incidência e mortalidade por diarreias infecciosas e internações hospitalares por essa causa, em crianças menores de cinco anos de idade. Reduções desses indicadores também ocorreram no México, onde a vacina contra o rotavírus Rotatec foi introduzida no mesmo ano (2006) (RICHARDSON *et al*, 2010).

O Programa Nacional de Imunizações coloca à disposição da população milhões de doses de imunobiológicos, que, como quaisquer outros produtos farmacêuticos, nunca estarão totalmente livres de provocar eventos adversos, embora as vacinas sejam consideradas tecnologias seguras devido ao aprimoramento dos processos utilizados na sua produção. Mesmo no caso de vacinas muito mais reatogênicas, como é o caso da vacina tetravalente DTPHib, a análise dos riscos comparativos entre a vacina e as doenças correspondentes mostram claramente os benefícios da vacinação. Com a inclusão da vacina contra o rotavírus no calendário

Básico de vacinação em 2006, aliada as outras estratégias realizadas pelo Ministério da Saúde, o Brasil teve excelentes resultados na redução da morbimortalidade por diarreias em crianças menores de cinco anos de idade e esses resultados ficam ainda mais expressivos quando se observa a redução da mortalidade por diarreias em menores de um ano de idade.

É preciso ficar alerta para o fato de que o evento adverso pós-vacinal, frequentemente, é uma doença intercorrente, que precisa ser diagnosticada e tratada de modo adequado. Nenhuma vacina está livre totalmente de provocar eventos adversos, porém os riscos de complicações graves causadas pelas vacinas do calendário de imunizações são muito menores do que os das doenças contra as quais elas protegem.

Este estudo utilizou dados epidemiológicos a partir de sistemas de informação de âmbito nacional, portanto apresenta as limitações próprias de estudos com dados secundários, relacionadas com a cobertura e a qualidade dos registros. Sabe-se que o SIH/SUS não capta todas as internações por invaginação intestinal ocorridas no Brasil. Este sistema inclui apenas informações sobre as internações hospitalares autorizadas para pagamento pelo SUS, que cobre aproximadamente 70% das internações no Brasil. Os dados de hospitalização são de hospitais públicos e alguns hospitais privados conveniados com o SUS. Da mesma maneira estima-se que no nível nacional, o SIM capte 80% dos óbitos. E, além disso, aproximadamente 15% das declarações de óbito computadas no SIM não têm a causa básica definida, por insuficiência das informações registradas. Assim, os dados estudados sofrem os efeitos das sub-notificações de ambos os sistemas de informação e de problemas na qualidade dos registros.

No Brasil sugere-se que a vacinação contra o rotavírus seja um importante fator para redução das internações e mortes por diarreia. Quando comparamos a redução da morbimortalidade das doenças diarreicas em comparação aos riscos e aos benefícios do ponto de vista coletivo, justifica-se a compra e introdução deste imunobiológico no Brasil. Há necessidade, ainda, de ampliar a vigilância dos eventos adversos relacionados à vacina

rotavírus, de modo a atingir todo o país, o que não somente melhoraria os dados de invaginação, promovendo informações cada vez mais acuradas sobre o evento e a sua relação com a vacina, como contribuiria também para evitar óbitos desnecessários devido à maior oportunidade de diagnóstico.

Ressalta-se que há dificuldades para o diagnóstico e tratamento oportunos da invaginação, o que contribui para maior gravidade e risco de óbito. Na área assistencial há necessidade de melhorar o acesso e cobertura ao diagnóstico e ao tratamento e também, possivelmente, melhorar a qualidade da atenção, evitando os diagnósticos tardios e complicações pela doença.

7. CONCLUSÕES

A análise dos dados registrados no Sistema de Informações Hospitalares e no Sistema de Informações sobre Mortalidade, no período de 2000 a 2011, revelou que:

- O coeficiente médio de incidência da invaginação intestinal no Brasil foi de 0,61 por 10.000 NV, o coeficiente médio de mortalidade de 0,66/100.000 NV e o coeficiente médio de letalidade de 10,8%;
- Os casos de invaginação intestinal foram registrados em todos os estados e regiões do Brasil, com maior frequência nas Regiões Sudeste, Centro-oeste e Região Nordeste; ocorreram em todos os meses do ano, principalmente nos meses de julho a outubro; e acometeram mais crianças do sexo masculino de cor parda, na faixa etária de quatro a sete meses.
- No Brasil, houve redução na morbidade e na mortalidade por doenças diarreicas infecciosas após a introdução da vacina contra rotavírus no Programa de Imunizações.

O levantamento realizado em prontuários e por meio de entrevistas com os responsáveis pelas crianças, em sete unidades federadas sentinelas para casos de invaginação, no período de 2007 a 2009 revelou que:

- Em 46% dos casos, as mães das crianças tinham até oito anos de estudo e em 80% dos casos, as suas famílias eram de baixa renda.
- Em mais da metade dos casos as crianças tiveram duas ou mais consultas médicas antes do diagnóstico de invaginação e transcorreram, em média, 2,4 dias desde o início dos sintomas até o diagnóstico e tratamento.
- Os sintomas mais frequentes foram os vômitos biliosos, eliminação de fezes com sangue, dor abdominal, distensão

abdominal e palidez. A tríade clássica de dor abdominal, massa palpável e muco do tipo “geleia de morango” esteve presente em poucos casos.

- A frequência de tratamentos cirúrgicos foi elevada, ocorrendo em mais de 95% dos casos, com 46,4% destes, sofrendo ressecção intestinal.
- Oito casos de invaginação foram temporalmente associados com a aplicação da primeira dose da vacina contra o rotavírus e 47 casos, com a segunda dose.
- Ocorreram 18 óbitos em crianças com indicação de tratamento cirúrgico, sendo a maioria com ressecção intestinal. Dois óbitos foram relacionados temporalmente com a aplicação da vacina contra o rotavírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcoholado I, Aldunate G, Bernier P, Samith S. Invaginación intestinal en el niño. *Pediatría*.1989; 32(3):149-54.

Ameh EA. A morbidade e mortalidade de laparotomia para a intussuscepção não complicada em crianças. *West African Journal of Medicine*. 2002; 21:115-116.

Al-Jazaeri A, Yazbeck S, Filiatraut D, Beaudin M, Emran M, Butter A. Utility of hospital admission after successful enema reduction of ileocolic intussusceptions. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006; 41:1010-1013.

Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica. Obstrução Intestinal no Lactente e na Criança Maior: Diagnóstico e Tratamento, 31 de janeiro de 2005. {Acesso em: 28 nov. 2011}. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/26-Obsintestdiag.pdf>

Bai YZ, Ou RB, Wang GD, Zhang KR, Li Y, Huang Y, et al. Ultra-sonografia redução hidrostática de intussuscepção por enema salino: Uma revisão de 5.218 casos em 17 anos. *The American Journal of Surgery*. 2006; 192:273-275.

Barth LL. Intestinal obstruction of the colon: physiopathology, etiology, diagnosis, treatment. *Revue du Praticien*. 2001; 51:783-787.

Bass D, Cordoba E, Dekker C, Schuind A, Cassady C. Intestinal imaging of children with acute rotavirus gastroenteritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2004; 39:270-274.

Bernardo LH, Denise PG, Juliana SC. et al. Monitorização da mortalidade na coorte de nascimentos de 1982 a 2006, Pelotas, RS. *Revista de Saúde Pública*. 2008; 42(Supl. 2):108-114.

Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 In: healthy infants. *Journal of Infectious Diseases*. 2002; 186:1487-1489.

Beards GM, Pilfold JN, Thouless ME, Flewett TH. Rotavirus serotypes by serum neutralisation. *Journal. Medical. Virology*.1980; 5(3): 231-237.

Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 In: Infants: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 1999; 354:287-290.

Bhissitkul D, et al. Clinical application of ultrasonography in the diagnosis of intussusception. *The Journal of Pediatrics*. 1992; aug, 121(2).

Bilcke J. et al. The health and economic burden of rotavirus disease in Belgium. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 167(12):1409-1419.

- Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *The Journal of Pediatrics*. 2006; 149:452-460.
- Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005; 21:20-25.
- Bishop RF, Development of candidate rotavirus-vaccines. *Vaccine*. 1993; 11 (2):247-254.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. & Ruch BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. *The Lancet*. 1973; 2:1281-1283.
- Bisset GS. & Kirks DR. Intussusception in infants and children: diagnosis and therapy. *Radiology*. 1988; 168:141-145.
- Blacklow NR. & Greenberg, H.B. Viral gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 325(4):252-264.
- Blair GK, et al. Postoperative Intussusception in premature infant . *Journal of Pediatric Surgery*. 1990; 25(11).
- Blanch AJ, Perel SB, Acworth JP. Intussuscepção pediátrica: Epidemiologia e resultado. *Emergency Medicine Australacia*. 2007; 19:45-50.
- Brazilian Institute of Geography and Statistics Population estimates 2010. Acesso em: 24 jan. 2012. Available at: Disponível em: <<http://www.ibge.com.br/english/estatistica/populacao/estimativa2009/default>
- Bresee, J. S.; Glass, R. I.; Ivanoff, B. & Gentsch, J. R. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine*. 1999; 17:2207-2222.
- Brian J, Paul G, Trudy VM, Umesh DP, and Manish MP, Sociodemographic and Dietary Risk Factors for Natural Infant Intussusception in the United States. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2010.
- Bruce J. et al. Intussusception: evolution of current management. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 1987; 6:663-674.
- Buettcher MGB, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. Três anos de vigilância de intussuscepção em crianças na Suíça. *Pediatrics*. 2007; 120: 473-480.
- Candeias, JA, Rácz, ML, Trabulsi, LR. & Murakowsky, J. Relative prevalence of rotavirus diarrhoea in children attending outpatient departments of hospitais and general practitioners in São Paulo, Brazil. *Journal of Diarrhoeal Diseases Research*. 1989; 7:24-27.
- Caneiro PM, Kisusi DM. Intussuscepção em crianças atendidas em Muhimbili National Hospital, Dar Salaam. *South African Medical Journal*. 2004; 81:439-442.
- Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of

the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48:1-23.

Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-99. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1999; 48: 577-581.

Centers for Disease Control and Prevention. Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception-United States, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2004; 53:786-789.

Chang E, Zangwill K, Lee H, Ward J. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2002; 21:97-102.

Chang H, Smith P, Ackelsberg J, Morse D, Glass R. Intussusception, rotavirus diarrhea, and rotavirus vaccine use among children in New York State. *Pediatrics.* 2001; 108(1):54-60.

Chen YE, Beasley S, Grimwood K. New Zealand Rotavirus Study Group. Intussusception and rotavirus associated hospitalisation in New Zealand. *Archives Disease Childhood.* 2005; 90:1077-1081.

Clark HF, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *The Journal of Pediatrics .* 2004; 144:184-190.

Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, Offi TP, Ward RL, Bresee JS et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2003; 22:914-920.

Clark HF, Borian FE, Bell LM, et al, Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *Journal of Infectious Diseases.* 1988; 158(3):570-87.

Cunha FM, Figueirêdo SS, Nóbrega BB, Oliveira GL, Monteiro SS, Lederman HM. Intussuscepção em crianças: avaliação por métodos de imagem e abordagem terapêutica. *Radiologia Brasileira.* 2005; 38(3):209-218.

Daneman A, Navarro O. Intussusception part 2: update on the evolution of management. *Pediatric Radiology.* 2004; 34:97-108.

Daneman A, Alton DJ, Lobo E, Gravett J, Kim P, Ein SH. Patterns of recurrence of intussusception in children: a 17 year review. *Pediatric Radiology.* 1998; 28:913-919.

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Informações demográficas e socioeconômicas. Fonte: IBGE – Dados populacionais para nos intercensitários, estimativas preliminares dos totais populacionais, estratificado por sexo e idade pelo MS/SE/DATASUS. Acesso em: 15 abr. 2012. Disponível em:

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poppa.def>>

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Dados sobre Hospitalizações e Mortalidade, por Diarreia em Crianças. Brasília: Ministério da Saúde. 1998. Acesso em 17 de Janeiro de 2012.

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Sistema de informação sobre nascidos vivos (SINASC). Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: Acesso em 17 de Janeiro de 2012.

Davis CF, McCabe AJ, Raine PAM. The ins and outs of intussusception: history and management over the past fifty years. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003; 37:60-64.

De Mol P, Zissis G, Butzler J-P et al. Failure of live, attenuate oral rotavirus vaccine. *The Lancet*. 1986; 2:898.

Ein SH, Alton D, Palder SB, Shandling B, Stringer D. Intussuscepção na década de 1990: Tem 25 anos fez a diferença. *Pediatric Surgery International*. 1997; 12:374-376.

Eschel G, Barr J, Heyman E, Tauber T, Klin B, Vinograd I et al. Intussusception: a 9-year survey (1986-1995). *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 1997; 24(3):253-256.

Fischer TK, Eugen-Olsen J, Pedersen AG, Molbak K, Bottiger B, Rostgaard K et al. Characterization of rotavirus strains in a Danish population: high frequency of mixed infections and diversity within the VP4 gene of P[8] strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43:1099-2004.

Fischer TK, Bihrmann K, Perch M, et al. Intussusception in early childhood: a cohort study of 1.7 million children. *Pediatrics*. 2004; 114:782-785.

Gay N, Ramsay M, Waight P. Rotavirus vaccination and intussusception. *The Lancet*. 1999; 354:956.

Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World. *Journal of Infectious Diseases* . 2005; 192:S160-S170.

Guo JZ, Ma XY, Zhou QH. Results of air enema reduction of intussusception: 6396 cases in 13 years. *Journal of Pediatric Surgery*. 1986; 21(12):1201-1203.

Haber P, Chen RT, Zanardi LR, Mootrey GT, English R, Braun MM; VAERS Working Group. An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusceptions alone. *Pediatrics*. 2004; 113:353-9.

Hadidi AT, El Shal N. Childhood intussusception: a comparative study of nonsurgical management. *Journal of Pediatric Surgery*. 1999; 34:304-7.

Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, Byass P et al, Trial of na attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT) in Gambian infants . *The Lancet*. 1987; 1:1342-5.

Heaton PM. Phase III evaluation of the merck Bovine rotavirus vaccine, In: Abstract of 6 International Rotavirus Symposium; 2004 July 7-9; Mexico City, Mexico. p. 49.

Hervas JA, Bregante JJ, Boya E, Reina J, Gil J. Chronic intussusception associated with *Yersinia enterocolitica* mesenteric adenitis. *Journal of Pediatric Surgery*. 1992; 27:1591-1592.

Hilton SW, Edwards DK. A criança com sangue nas fezes. In: Seibert JJ, editor. *Radiologia pediátrica*. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996; p.179-203.

Huet, F. et al. Economic evaluation of acute paediatric rotavirus gastroenteritis in France. *Archives Pediatrics*. 2008; 15(7):1159-1166.

Huppertz HI, Gabarró MS, Grimpel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, et al. Intussusception among young children in Europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25:S22-29.

Hwang CS, et al. Duodenojejunal intussusception: secondary to hamrtomatous polyps of duodenum surrounding the ampulla of vater. *Journal of Pediatric Surgery*. 2001; 36(7):1073-1075.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística estimativas (IBGE). População 2010. Acesso em: 25 jan. 2012. Disponível em: <http://www.ibge.com.br/english/estatistica/populacao/estimativa2009/default>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios–PNAD 2003 [Web site]. Acesso e utilização de serviços de saúde 2003. Disponível on line: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/coeficiente_brasil.shtm Acessado em 30.07.2012.

Julie E. et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: Adenovirus implicated, but not rotavirus. *The Journal of Pediatrics*. 2006; 452:459.

Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year *The Lancet*. 2003; 362:65-71.

Justice FA, Auldism AW, Bines JE. Intussusception: trends in clinical presentation and management. *Journal Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 21:842-846.

Justice F, Carlin J, Bines J. Changing epidemiology of intussusception in Australia. *Journal Paediatrics and Child Health*. 2005; 41:475-478.

Kaiser AD, Applegate KE, Ladd AP. Atual sucesso no tratamento de intussuscepção em crianças. *Revista Brasileira de Cirurgia*. 2007; 142:469-475.

Kalil KF, Lily WW, Luiza HF, Regina CMS. *Imunizações: Fundamentos e praticas*. 5 edições, SP: Atenheu, 2008.192(Suppl 1):S120-6.

- Karabulut R, Sönmez K, Turkyilmaz Z, Yilmaz Y, Akyurek N, Basaklar AC, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in the appendix, a lead point for intussusception. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005; 40:872-874.
- Kia KF, Mony VK, Drongowski RA, Golladay ES, Grieger JD, Hirschl RB, et al. Laparoscopic vs open surgical approach for intussusception requiring operative intervention. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005; 40:281-284.
- Ko SF, Lee TY, Ng SH, Wan YL et al. Intussuscepção do intestino delgado em pacientes pediátricos sintomáticos: experiência com 19 casos comprovados cirurgicamente. *Mundo Jornal Surgery*. 2002; 26:438-443.
- Kombo LA, Gerber MA, Pickering LK, Atreya CD, Breiman RF. Intussusception, infection, and immunization: summary of a workshop on rotavirus. *Pediatrics*. 2001;108(8). Acesso em: 29 nov. 2011. Disponível em: <<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/8/e37>>.
- Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001; 20:410-416.
- Kuppermann N, O'Dea T, Pinckney L, Hoecker C. Predictors of intussusception in young children. *Archives Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2000; 154(3):250-255.
- Laan MVD, Bax NMA, Zee DCVD, Ure BM. The role of laparoscopy in the management of childhood intussusception. *Surgical Endoscopy*. 2001; 15:373-376.
- Laidin AZ, Goon HK. Intussusception among infants and children in Malaysia. *Medical Journal of Malaysia* .1982; 37:150-156.
- Lanata CF, Black RE, Del Aguila R, Gil A. Protection of Peruvian children against rotavirus diarrhea of specific serotypes by one, two or three doses of the RIT 4237 attenuated bovine Rotavirus Vaccine. *The Pediatric infectious Disease Journal*. 1989; 159(3):452-459.
- Lee HC, et al. Intussusception: the sonographic diagnosis and its clinical value. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1989; 8:343-347.
- Linhares AC, Carmo KB, Oliveira KK, Oliveira CS, Freitas RB, Bellesi N et al. Nutritional status in relation to the efficiency of the rhesus-human reassortant, tetravalent rotavirus vaccine (RRV-TV) in infants from Belém, Pará state, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*. São Paulo. 2002; 44:13-16.
- Linhares AC. Vacina contra rotavírus em Belém, Pará: bases epidemiológicas, inocuidade, imunogenicidade e eficácia. Tese apresentada apresentada a Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz. Curso de Doutorado em Biologia Parasitária para obtenção do grau de Doutor em Ciências, 2002; 80 p.
- Linhares AC, Gabbay YB, Freitas RB, Travassos da Rosa ES, Mascarenhas JDP, Loureiro ECB. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belém, Brazil. *Epidemiology and Infection*. 1989;102:129-144.

- Linhares AC, Breese JS. Rotavirus vaccine and vaccination in Latin America. *Pan American Journal Public Health*. 2000; 8(5):305-331.
- Linhares AC et al. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belém, Brazil. *Bull World Health Organ*. 1996; 64:491-500.
- Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Salinas B. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine* 2005. [Epub ahead of print]
- Lucero Y, Valenzuela MT, O’Ryan M. Clinical and epidemiological profile of intestinal intussusception among infants of Metropolitan Santiago. *Revista Medica de Chile*. 2004; 132:565-572.
- Lui KW, Wong HF, Cheung YC, See LC, Ng KK, Kong MS, et al. Air enema for diagnosis and reduction of intussusception in children: clinical experience and fluoroscopy time correlation. *Journal Pediatric Surgery*. 2001; 36:479-481.
- Lynch M, Shied WJ, Bresee JS et al. Intussusception after administration of the rhesus tetravalent rotavirus vaccine (rotashield): the search for a pathogenic mechanism. *Pediatric*. 2006; 117:827-832.
- Macdorman, M. F. et al. Infant and neonatal mortality for primary caesarean and vaginal births to women with «no indicated risk,» United States, 1998-2001. *Birth Cohorts*. 2006; 33:175-182.
- Macksoud JG. Invaginação intestinal. In: Ayoub AAR, editor. *Cirurgia Pediátrica*. 1a ed. Rio de Janeiro: Revinter. 1998;752-761.
- Manish M. Patel et al. Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. *The New England Journal of Medicine* 2011; 24:2283-2291.
- Meier DE, Coln CD, Rescorla FJ, OlaOlorun A, Tarpley JL. Intussuscepção em crianças: uma perspectiva internacional. *Mundo J Surg*. 1996; 20:1035-1039.
- Midthun K, Greenberg HB, Hoshino Y, Kapikian AZ, Wyatt RG, Chanock RM. Reassortant rotaviruses as potential live rotavirus candidate vaccines. *Journal of Virology*. 1985; 53 (3):949-954.
- Ministério da Saúde (MS). Informe Técnico Doença Diarreica por Rotavírus: Vigilância Epidemiológica e Prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano. Brasília – Ministério da Saúde; 2006.
- Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.602/GM. Brasília – Ministério da Saúde; 17 de julho de 2006.
- Ministério da Saúde. Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e no Distrito Federal. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores e dados básicos para a saúde 2007: tema do ano: nascimentos no Brasil. Brasília: RIPSa, Ministério da Saúde, 2008.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. Edição 7, 2009, Caderno 5. p. 33.

Munford et al. Diversidade sorológica e molecular de rotavírus identificados em crianças em São Paulo, Brasil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2007; v. 38, n. 3.

Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussuscepção entre crianças que receberam uma vacina contra rotavírus oral. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 344:564-572.

Nakagomi T, Takahashi Y, Arisawa K, Nakagomi O. A high incidence of intussusception in Japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978-2002). *Epidemiology and Infection*. 2005; 00:1-5.

Navarro O, Dugougeat F, Kornecki A, Schuckett B, Alton DJ, Daneman A. The impact of imaging in the management of intussusception owing to pathologic lead points in children. *Pediatric Radiology*. 2000; 30:594-603.

Nelson E, Tam J, Glass R, Parashar U, Fok T. Incidence of rotavirus diarrhea and intussusception in Hong Kong using standardized hospital discharge data. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21:701-703.

Nieto Guevara J, López OG. González. Impacto de la introducción de la vacuna contra rotavírus el en la hospitalización Por gastroenterite Aguda sepultura en el Hospital del Niño de la Ciudad de Panamá. *Revista Panamericana de Salud Publica [periódico na Internet]* 2008. [acessado 12 de janeiro 2012]; 24 (3): [p.6]. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v24n3/a05v24n3.pdf>>.

Organização Mundial da Saúde. Vacinas e Produtos Biológicos. Genebra: Intussuscepção aguda em bebês e crianças. Apresentação incidência, quadro clínico e de gestão: uma perspectiva global; 2002; 1-98.

O’Ryan M, Lucero Y, Pena A, Valenzuela MT. Two year review of intestinal intussusception in six large public hospitals of Santiago, Chile. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003; 22:717-721.

Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging Infectious Diseases*. 2006; 12(2):304-306.

Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. 2006. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9 (5):565-572.

Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9(5):565-572.

Parasher UD, Holman RC, Cummings KC, et al. Tendências em intussuscepção associado hospitalizações e mortes entre as crianças dos EUA. *Pediatrics*. 2000; 106:1413-21.

Parahyba, MI. Desigualdades de gênero em saúde entre os idosos no Brasil. In: Encontro Nacional de estudos populacionais, 15. 2006, Caxambu. Anais. Belo Horizonte: Associação Brasileira de Estudos Populacionais, 2006. Acesso em: jul. 2012. Disponível em: <http://www.abep.nepo.unicamp.br/encontro2006/docspdf/ABEP2006_272.pdf>.

Perez-Schael I, Escalona M, Salinas B, Materan M, Perez ME, Gonzalez G. Intussusception-associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003; 22:234-239.

Perez-Schael I, Escalona M, Salinas B, Materan M, Perez ME, Gonzalez G. Intussusception-associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003; 22:234-239.

Pérez-Schael I, Garcia D, Gonzalez M, Gonzalez R, Daoud N, Pérez M, et al. Prospective study of diarrheal diseases in Venezuelan children to evaluate the efficacy of rhesus rotavirus vaccine. *Journal of Medical Virology*. 1990; 30:219-229.

Rácz ML, Munford V, Castilho JG, HR Resque. Gastroenterites virais. In: Trabulsi LR, Alterthum F, Editores. *Microbiologia*. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

Ragu LK. Ultrasonography is accurate enough for the diagnosis of intussusception. *Journal Pediatric Surgery*. 1994; 29(2).

Rawashdeh MO, Shraideh MR, Natour SM. Redução pneumática da invaginação intestinal em crianças. *Annals of Tropical Paediatrics*. 1995; 15:33-37.

Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH et al. The United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine – report of the national multicenter trial. *Pediatrics*. 1995; 97:7-13.

Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 299-305.

Robinson CG, Hernanz-Schulman M, Zhu Y, Griffin MR, Gruber W, Edwards KM. Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: is intussusception biologically plausible. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;189:1382-1387.

Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Abate H, Breuer T, Costa-Clemmens AS, Chevart B et al. The new attenuated human rotavirus vaccine is safe and highly protective against severe rotavirus gastroenteritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational trial. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354:11-22GSK.

Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004; 23:363-365.

Sargent MA, Babyn P, Alton DJ. Plain abdominal radiography in suspected intussusception: a reassessment. *Pediatric and Radiology*. 1994; 24:17-20.

Sartori, A.M. et al. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2008; 23(2):92-100.

Sastry N, Burgard S. The prevalence of diarrheal disease among Brazilian children: trends and differentials from 1986 to 1996. *Social Science & Medicine*. 2005, 60:923-935.

Saxena AK, Seebacher U, Bernhardt C, Hollwarth ME. Small bowel intussusceptions: Issues and controversies related to pneumatic reduction and surgical approach. *Acta Paediatrica*. 2007; 96:1651-1654.

Saxena AK, Seebacher U, Bernhardt C, Hollwarth ME. Factors influencing management and comparison of outcomes in pediatric intussusceptions. *Acta Paediatrica*. 2007; 96:1199-1202.

Schmutz GR, Benko A, Fournier L, Peron JM, Morel E, Chiche L. Small bowel obstruction: role and contribution of sonography. *European Radiology*. 1997; 7:1054-1058.

Shanbhogue RLK, Hussain SM, Meradji M, Robben SGF, Vernooij JEM, Molenaar JC. Ultrasonography is accurate enough for the diagnosis of intussusception. *Journal Pediatric Surgery*. 1994; 29:324-328.

Sigmund H et al - Intussusception: toward less surgery. *Journal Pediatric Surgery*, 1994; 29(3):433-435.

Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, et al. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005; 192(Suppl 1):S36-43.

Simonsen L. et al. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *The Lancet*. 2001; 358:1224-1229.

Somme S, To T, Langer JC. Factors determining the need for operative reduction in children with intussusception: a population-based study. *Journal Pediatric Surgery*. 2006; 41:1014-1019.

Stevenson RJ. Non-neonatal intestinal obstruction in children. *Surgery Clinic of North America*. 1985; 65:1217-1234.

- Stringer M, Pablot S, Brereton R. Pediatric intussusception. *British Journal Surgery*. 1992; 79(9):867-876.
- Suh JH, Choi BS, Bong S. Statistical observation of ileocecal intussusception. *Yonsei Medical Journal*. 1968; 9:121-126.
- Ugwu B, Legbo J, Dakum N, Yiltok S, Mbah N, Uba F. Childhood intussusception: a 9-year review. *Annals Tropical Pediatrics*. 2000; 20(2):131-135.
- Vargas JP, Isa P, López S, et al. Rotavirus vaccine: early introduction in Latin America – risks and benefits. *Archive of Medical Research*. 2006; 37:1-10.
- Van Heek NT, Aronson DC, Halimun EM, et al. Intussusception in a tropical country: comparison among patient populations in Jakarta, Jogjakarta, and Amsterdam. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1999; 29:402-405.
- Valencia-Mendoza, A. et al. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: the case of Mexico. *BMC Infectious Disease*. 2008; 8:103.
- Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Morrow AL et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *Journal of Infectious Disease*. 2000; 182:1602-1609.
- Velazquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Munoz O. Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *The pediatric Infectious Disease Journal*. 2004; 23(10 Suppl):S173-178.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(1):23-33.
- Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *The pediatric Infectious Disease Journal*. 2004; 23:937-939.
- Vesikari T, Ruuska T, Delem A, Andre FE, Bears GM, Flewett et al, Efficacy of two doses of RIT 4237 bovine rotavirus vaccine for prevention of rotavirus diarrhea. *Acta Paediatric Scandinavica*. 1991; 80(2):173-180.
- Vesikari T, Isolauri E, Delem A, et al. "Clinical efficacy of the RIT 4237 live attenuated bovine rotavirus vaccine in infants vaccinated before a rotavirus epidemic". *Journal Pediatric*. 1985; 107(2):189-194.
- Villar, J. et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *The Lancet*. 2006; v. 367, n. 9525: 1819-1829.
- Wayne ER, Campbell JB, Burrington JD et al. Management of 344 children with intussusception. *Pediatrics Radiology*. 1973; 107:597-601.

West, K. et al. Intussusception: current management in infants and children. *Surgery Oxford*. 1987; v. 102, p. 704-710.

World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. Rotavirus. Vaccines. 2007; no. 32, 82:285-296.

World Health Organization. Acute intussusceptions in infants and children. 2002; 1-98.

World Health Organization. Report of the meeting in future direction for rotavirus vaccine research in developing countries. Geneva, 9-11 February 2000.

Yoon CH, Kim HJ, Goo HW. Intussusception in children: US-guided pneumatic reduction – initial experience. *Radiology*. 2001; 218:285.

Yalda Lucero A, María Teresa Valenzuela B, Miguel O`Ryan G. Clinical and epidemiological profile of intestinal intussusception among infants of Metropolitan Santiago. *Revista Médica de Chile*. 2004; 132:565-572.

Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010; 376:615-623.

Zomer, T.P. et al. Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands. *Vaccine*. 2008; 26(29-30):3757-3764.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Lista dos participantes do estudo “Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus, utilizada e comercializada no Brasil”

Participante	Estado
Marília Mattos Bulhões	Brasília
Ernesto Isaac Montenegro Renoier	Brasília
Ana Rosa dos Santos	Brasília
Diego Borges de Carvalho	Brasília
Elias Duarte Gonçalves Correia	Brasília
Lucimar Bozza Ferreira	Paraná
Lilian Yuriko Uratani	Paraná
Ana Paula de Oliveira Pacheco	Paraná
Matilde Guedes	Paraná
Cirlei Aparecida Peters	Paraná
Sebastiana Regina Zanatelli Bastos	Paraná
Eduardo Dolabella Cesar	Minas Gerais
Gilmar José Coelho Rodrigues	Minas Gerais
Lúcia Maria Miana Paixão	Minas Gerais
Anne Marielle Girodo	Minas Gerais
Augusta Maria Soares de Souza	Minas Gerais
Paulo Fernando Martins Pinheiro	Minas Gerais
Priscila Abadia Hott Borges	Minas Gerais
Vilma de Melo	Minas Gerais
Zuleica Alves Lopes Santos	Minas Gerais
Fernanda Aparecida Silva	Minas Gerais
Márcia Maria Pereira Soares	Minas Gerais
Divane Leite Matos	Minas Gerais
José Adelmo Dias Machado	Minas Gerais
Marília Reichelt Barbosa	Rio Grande do Sul
Rosane de Oliveira Maciel	Rio Grande do Sul
Sandra Calefi	Rio Grande do Sul
Ivana Rosangela dos Santos Varella	Rio Grande do Sul
Paulina Rosa de Marco Crestani	Rio Grande do Sul
Andreia Pedroso	Rio Grande do Sul
Carmem Lúcia Osterno	Ceará
Valéria Freire Gonçalves	Ceará
Raimunda Sulene Barros Cavalcante	Ceará
Cícero dos Santos Ribeiro	Ceará
Ana Vilma Leite Braga	Ceará
Tereza Wilma Silva Figueiredo	Ceará
Maria Júlia Araújo Borges	Ceará
Maria das Graças Ferreira Barreto	Ceará
Madalena Isabel Coelho Barroso	Ceará
Andreia Osterno Silva	Ceará
Naiane Osterno Silva	Ceará
Alcina Marta Andrade	Bahia
Maria Isabel M. Xavier	Bahia
Maria Elisa P. de Oliveira	Bahia
Cesar Antonio Rodriguez Martins	Bahia

Paulo Barbosa	Bahia
Silviana Ultchak	Bahia
Antonella Tittoni V. Lopes	Bahia
Bruna Drumond de Souza	Bahia
Maria Helena Viana Mattos	Bahia
Esmeralda de Santana V. Pereira	Bahia
Josinete de Oliveira S. Figueiredo	Bahia
Daniela Meneses de A. Rios	Bahia
Rafaela Almeida da S. Oliveira	Bahia
Adelaide de Andrade Paschoalotto	São Paulo
Adilson de Oliveira	São Paulo
Albani Casoni Godinho Nieri	São Paulo
Ana Aparecida Lopes Ferreira	São Paulo
Ana Cristina de Paula Ferreira	São Paulo
Ana Fernanda Mello de O. Lima Cezar	São Paulo
Ana Lúcia de Lima Gabriel	São Paulo
Ana Maria Garcia Villa	São Paulo
Angela Aparecida dos Santos	São Paulo
Angela Maria Aparecida Serafin	São Paulo
Angela Monteiro Moraes Sanches	São Paulo
Ariane Aparecida Figueiredo dos Santos	São Paulo
Ariane de Fátima Gonçalves	São Paulo
Atsuko Kawai	São Paulo
Carla Penha Andrade	São Paulo
Cátia Rosana Filomena de Souza	São Paulo
Cláudia Cristina Garcia Rocha Pires	São Paulo
Denise Maria Santos Pinto de Oliveira	São Paulo
Dioneia Aparecida Ragetti	São Paulo
Elizete Birol de Oliveira	São Paulo
Fabiana Carla Pontim Catani	São Paulo
Fabiana Deliberati	São Paulo
Flávia Lica Kasaya	São Paulo
Gisele Gutierrez Carvalho Ciciliato	São Paulo
Gisela Leite Martins	São Paulo
Helena Maria Fekete Nunez	São Paulo
Izabel Cristina Dall'Orca Neves	São Paulo
Iramaia Giampaulo Borges	São Paulo
Jaqueline Gallo Otto	São Paulo
Júlio César dos Santos	São Paulo
Laura Glória Martins Pereira	São Paulo
Leda Maria Ribeiro de Almeida	São Paulo
Lucelena de Fátima Octaviano Noale	São Paulo
Luzia Márcia Romantoli Passos	São Paulo
Magali Imaizumi	São Paulo
Márcia Cristina Bizache de Macedo Bertão	São Paulo
Maria Angela Fernandes Colluci	São Paulo
Maria Cristina de Freitas Scardazzi	São Paulo
Maria da Graça Endres	São Paulo
Maria das Graças Vicente de Freitas Araújo	São Paulo
Maria do Carmo Barreto Castro Possidente	São Paulo
Maria Dolores Pezato	São Paulo
Maria Inez Chiovetto Galvão Santos	São Paulo
Maria Ligia Bacciotte Ramos Nerger	São Paulo
Maria Lúcia do Nascimento Lobato	São Paulo

Maria Salete de Carli	São Paulo
Maria Tereza Gagliazzi	São Paulo
Marisa Gonçalves Salvador Silva	São Paulo
Marilda Ponsoni Tavares	São Paulo
Marlene Ferreira de Almeida	São Paulo
Miiriá Lazzarin da Silva	São Paulo
Mona Lisa Terezinha Alves Tasca Chaguri	São Paulo
Neide Hiromi Miyagi Miyazaki	São Paulo
Odete Yaeko Uehara Yoneda	São Paulo
Renata Guida Caldeira	São Paulo
Renata Villanueva Alves de Toledo	São Paulo
Rita Rosana Montenegro	São Paulo
Rosana Moreira de Oliveira	São Paulo
Rosa Maria Moreno de Souza	São Paulo
Silvia Carmello	São Paulo
Simone Barbosa da Silva	São Paulo
Solange Viotto Silva	São Paulo
Sonia Massako Nomura Babá	São Paulo
Suzana de Jesus Rosa	São Paulo
Tânia Zogbi Sahyoun	São Paulo
Valéria Cristina Brochetto Marini	São Paulo
Vera Darcy Teixeira	São Paulo
Francisca Maria de Carvalho Gonzaga e Silva	Rio de Janeiro
Marina Baptista de Azevedo	Rio de Janeiro
Andreia Rodrigues Gonçalves Ayres	Rio de Janeiro
Marcia Sandre Coelho	Rio de Janeiro
Nataly Damasceno de Figueiredo	Rio de Janeiro
Ana Paula Alencar	Rio de Janeiro
Carla Sena Barbosa de Oliveira	Rio de Janeiro
Mirza Rocha de Figueiredo	Rio de Janeiro
Alderson José dos Santos Filho	Rio de Janeiro
Maria Deolinda da Silva Simões	Rio de Janeiro
Solange Barboza dos Santos	Rio de Janeiro
Raquel Barros de Almeida Araújo	Rio de Janeiro
Alexandre Santos Ditta	Rio de Janeiro
Marcelle Nolasco Gomes Rodrigues	Rio de Janeiro
Rosane das Graças Ramos de Andrade	Rio de Janeiro
Sonia Medeiros Brito Moraes	Rio de Janeiro
Elzirema Miranda de Carvalho	Rio de Janeiro
Ronia da Silva Carneiro	Rio de Janeiro
Vânia de Araújo Martins	Rio de Janeiro

APÊNDICE 2

Lista dos hospitais participantes do estudo “Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus, utilizada e comercializada no Brasil”

Hospital	Estado
<ul style="list-style-type: none"> - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Santa Casa de Misericórdia de Barretos - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos - Hospital das Clínicas da UNICAMP - Hospital Municipal Mário Gatti - Hospital Estadual de Sumaré - Hospital e Maternidade Celso Pierro – PUC Campinas - Hospital Guilherme Álvaro - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Mococa - Hospital Infantil Cândido Fontoura - Hospital Municipal Infantil Menino Jesus - Hospital Casa de Saúde Santa Marcelina - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Hospital Municipal Dr. Carmino Caricchio (Tatuapé) - Hospital Regional Sul - Hospital Municipal Fernando Mauro Pires da Rocha (Campo Limpo) - Hospital Geral do Grajaú - Hospital Municipal Antonio Giglio - Hospital Geral Pirajussara - Hospital Geral de Itapeverica da Serra - Conjunto Hospitalar de Sorocaba - Santa Casa de Misericórdia de Itapeva - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Hospital Regional de Osasco - Hospital Geral de Carapicuíba - Hospital Dr. Odair Pedroso (Cotia) - Hospital Estadual de Bauru - Hospital São Paulo - Hospital Municipal José de Carvalho Florence (São José dos Campos) - Hospital Universitário de Taubaté - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Hospital Infantil Darcy Vargas - Hospital Municipal Arthur Ribeiro de Sabóya (Jabaquara) - Hospital Estadual Professor Carlos Lacaz - Hospital Regional do Vale do Ribeira - Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Hospital Geral de Guarulhos - Conjunto Hospitalar do Mandaqui - Centro Hospitalar do Município de Santo André - Hospital Dr. Osíres Florindo (Ferraz de Vasconcelos) 	São Paulo
<ul style="list-style-type: none"> - Hospital Infantil Albert Sabin - Hospital São Vicente de Paulo 	Ceará
<ul style="list-style-type: none"> - Hospital Geral Roberto Santos - Hospital Geral Ernesto Simões - Hospital São Rafael 	Bahia
<ul style="list-style-type: none"> - Hospital da Criança Santo Antonio - Hospital Conceição 	Rio Grande do Sul

- Hospital Odilon Behrens - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais	Minas Gerais
- Hospital Federal da Lagoa - Hospital Municipal Souza Aguiar - Instituto Fernando Figueira	Rio de Janeiro
- Hospital Infantil Pequeno Príncipe - Hospital das Clínicas - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba	Paraná

APÊNDICE 3

Lista de Variáveis de Análise

1. Identificação da criança:

1.1 Sexo: M= Masculino e F= Feminino

1.2 Data do Nascimento (**dd/mm/aa**): data de nascimento da criança, conferida em documento oficial (certidão de nascimento, cartão de vacina)

1.3 Idade da criança: idade em meses, semanas dias em relação ao dia em que aconteceu a invaginação.

1.4 Etnia: cor da pele da criança referida pela mãe com umas das seguintes opções

1.4.1 Branca;

1.4.2 Negra;

1.4.3 Asiática;

1.4.4 Parda;

1.4.5 Indígena.

1.5 Município: município de residência da criança

2. Dados da mãe ou do responsável

2.1 Data de nascimento (**dd/mm/aa**): data de nascimento da mãe, comprovada por algum documento oficial ou referido.

2.2 Idade: idade da mãe no momento da entrevista

2.3 Escolaridade da mãe: anos de estudo completos

Clasificação:

2.3.1 Ensino Fundamental completo: até oitava série;

2.3.2 Ensino Médio completo: até o 3º ano de estudo;

2.3.3 Ensino Superior completo = finalizou a faculdade.

2.4 Renda familiar em salários mínimos: salário mínimo no ano em que foi realizada a entrevistada.

2.5 Renda familiar em reais: valor em reais no ano em que a mãe foi entrevistada;

2.5.1 Em 2007= R\$380,00;

2.5.2 Em 2008= R\$415,00;

2.5.3 Em 2009= R\$465, 00

3. Antecedentes neonatais:

3.1 Tipo de nascimento da criança: tipo de parto que foi realizado para o nascimento da criança, dentre as seguintes opções.

3.1.1 Parto normal;

3.1.2 Parto cesáreo.

3.2 Prematuridade: criança nasceu com menos de 37 semanas de gestação.

3.2.1 Quando prematuridade: duração da gravidez em semanas.

3.3 Peso ao nascer: peso da criança em gramas, na época do nascimento, a partir da verificação do prontuário ou no cartão da criança.

Classificação:

3.3.1 Acima do peso: maior ou igual 4,500 kg;

3.3.2 Peso normal: 2500 a < de 4,500 kg;

3.3.3 Extremo baixo peso: menor 1,500 kg;

3.3.4 Muito baixo peso: menor 1,000 kg;

3.3.5 Baixo peso: menor 2,500 kg.

3.4 Estatura da Criança ao nascer em centímetros.

Classificação:

3.4.1 Criança menor de 46 cm = Baixa estatura;

3.4.2 Criança entre 47 a 54 cm = Estatura Normal;

3.4.3 Criança maior de 55 cm = acima da estatura normal.

3.5 Criança chorou ao nascer: se a criança chorou logo ao nascer.

3.6 Intercorrência da criança ao nascer: presença das seguintes intercorrências:

3.6.1 Insuficiência respiratória;

3.6.2 Infecção neonatal;

3.6.3 Convulsões;

3.6.4 Malformação congênita.

4. Fatores predisponentes para invaginação intestinal:

4.1 A criança teve algum dos seguintes fatores predisponentes:

4.1.1 Malformação gastrointestinal;

4.1.2 Cirurgia abdominal prévia;

4.1.3 Pólipo intestinal;

4.1.5 Fibrose cística (Mucoviscidose);

4.1.6 Doença de *Hirschsprung* (Megacolon congênito);

4.1.7 Malformação Vascular Intestinal;

4.1.8 IVAS;

4.1.9 Diarreia aguda;

4.1.10 História familiar de invaginação.

5. Antecedentes vacinais

5.1 Segundo cartão da criança: solicitado a todas as crianças participantes. Na impossibilidade do cartão ser obtido, procurar o posto de saúde onde a criança foi vacinada.

5.1.1 Vacina contra Rotavírus;

5.1.2 Vacina contra Poliomielite;

5.1.3 Vacina contra Hepatite;

5.1.4 Vacina Tetravalente.

5.2 Datas das vacinas: informações vacinais com as datas, constantes no cartão de vacina ou registradas no posto de saúde, em que a criança tomou as doses das vacinas que fazem parte do calendário de imunização.

6. Histórico alimentar

6.1 Aleitamento materno: tipo de alimentação da criança até a data da invaginação.

Classificação

6.1.1 Aleitamento materno exclusivo: quando a criança só fez uso de leite materno sem nenhum outro complemento (água, chá, etc.);

6.1.2 Misto: quando além do leite materno a criança utilizou leite maternizado (NANON 1 ou NANON 2);

6.1.3 Misto complementado: quando além do leite materno + o leite maternizado (NANON 1 e NANON 2) a criança usou papa de frutas ou de legumes;

6.1.4 Artificial: quando a criança não utilizou leite materno e sim o leite artificial;

6.1.5 Artificial complementado: quando além do leite artificial a criança usou papa de frutas ou de legumes.

7. Invaginação:

7.1 Número de atendimentos médicos em emergência ou unidade de saúde até o diagnóstico da invaginação;

7.2 Data do primeiro atendimento/internação: data do dia em que a criança foi atendida/internada pela primeira vez;

7.3 Nome do hospital: nome completo do hospital onde a criança fez o tratamento de correção da invaginação;

7.4 Estadias da criança em serviço da emergência para diagnóstico da invaginação;

7.5 Data e hora do dia em que deu entrada no hospital para observação;

7.7 Data e hora do dia que a criança foi internada na unidade hospitalar para diagnóstico ou cirurgia da invaginação;

7.8 Locais do hospital onde foi internada: se foi internada na enfermaria ou na UTI;

7.9 Data e hora do diagnóstico da invaginação;

7.10 Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da invaginação, levando em conta a primeira visita ao médico, anotar em horas ou dias.

8. Informações clínicas

8.1 Peso e estatura da criança na internação: peso da criança em gramas (g) e estatura em centímetros (cm);

8.2 Data dos primeiros sinais e sintomas: data do início dos primeiros sinais e sintomas registrados no prontuário ou referido pelo (a) responsável da criança;

8.3 Primeiros sinais e sintomas: sinais e sintomas referidos pela mãe na ordem em que apareceram;

8.4 Primeiros sinais e sintomas registrados no prontuário ou referidos pela mãe.

8.4.1 Febre;

8.4.2 Náuseas;

8.4.3 Vômitos;

8.4.4 Vômitos biliosos;

8.4.5 Dor abdominal;

8.4.6 Distensão abdominal;

8.4.7 Ruídos hidroaéreos diminuídos ou ausentes;

8.4.8 Letargia;

8.4.9 Palidez;

8.4.10 Prolapso intestinal;

8.4.11 Choque hipovolêmico;

8.4.12 Eliminação de fezes com sangue (geleia de morango);

8.4.13 Presença de sangue ao toque retal;

8.4.14 Eliminação de sangue pelo reto;

8.4.15 Presença de massa retal;

8.4.16 Presença de massa abdominal.

9. Exames por imagem realizados

9.1 Tipo e data de exame realizado na criança para elucidar o diagnóstico de invaginação intestinal

9.1.1 Raio x simples;

9.1.2 Enema opaco;

9.1.3 Ultra-sonografia;

9.1.4 Histopatologia.

10. Tratamento da invaginação

10.1 Tipo de tratamento: desfecho ou tratamento realizado para a solução da invaginação intestinal com as seguintes opções.

10.1.1 Incruenta por enema orientado por raios X;

10.1.2 Incruenta por enema orientado por ultra-som;

10.1.3 Cirurgia sem ressecção;

10.1.4 Cirurgia com ressecção.

11. Óbito

11.1 Data do óbito: data em que ocorreu o óbito.

11.2 Resultados de necropsia: caso tenha sido realizada necropsia.

11.3 Causa básica do óbito: de acordo com o resultado da necropsia.

APÊNDICE 5

Questionário de Coleta de Dados

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações	Organização Panamericana da Saúde
Questionario Caso	
"Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus utilizada e comercializada no Brasil"	
Nº do Caso: _____ Estado _____ Município _____ Data da Notificação: ____/____/____ Data da Investigação: ____/____/____	
Definição de caso de invaginação intestinal "definitivo"	
Criança com idade de 6 semanas a 11 meses e 29 dias, que esteja dentro dos critérios do Nível 1, de invaginação intestinal descrito pela Brighton Collaboration: Demonstração de invaginação intestinal em cirurgia (na ausência de outra causa primária como vôlvo ou estenose pilórica) OU () Demonstração de invaginação intestinal em enema com contraste líquido ou gasoso; OU () Demonstração de massa intra-abdominal por ultra-som abdominal com critérios específicos, que se mostra reduzido por enema hidrostático em ultra-som pós-redução; OU, () Demonstração de invaginação intestinal na necrópsia ()	
1. Dados de Identificação	
Nome da Criança : _____ Sexo: () Masc () Fem Data de Nascimento: ____/____/____ Idade da criança : _____ Meses _____ Semana _____ Dias Etnia : () 1. Branca 2. Negra 3. Asiática 4. Parda 5. Indígena 9. Não sabe Informar (N.S.I) Endereço: _____ Bairro: _____ Município: _____ Ponto de referência: _____ CEP _____ Telefone Residencial; () 1 _____ 2 _____ Celular () _____	
2. Dados da mãe ou responsável	
Nome da mãe ou responsável: _____ Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ anos completos Escolaridade da mãe ou responsável: até que série estudou _____ () A renda familiar é de: Nº de salários mínimos _____ R\$ _____	
3. Antecedentes neonatais (dados do cartão da criança) 1= Sim 2= Não 9= NSI	
Nascimento da criança foi: () Parto normal () Cesáreo () Prematuridade (< 37 semanas de gestação) () Se prematuro, qual idade gestacional em semanas _____ Peso ao nascer (gr): _____ Estatura (cm) _____ () Chorou logo ao nascer () Intercorências do nascimento, () Insuficiência respiratória () Infecção neonatal () Malformação congênita () Convulsões	
4. Fatores Predisponentes para invaginação intestinal 1. Sim 2. Não 9. N.S.I	
Malformação Gastrointestinal () Cirurgia Abdominal Prévia () Pólipo Intestinal () Malformação Vascular Intestinal () Fibrose Cística (Mucoviscidose) () Doença de Hirschsprung (Megacolon congênito) () IVAS () Se sim, Data do início dos sintomas ____/____/____ Diarréia Aguda () Data do início dos sintomas ____/____/____ História Familiar de Invaginação () Outras Lesões Gastrointestinais _____	

5. Antecedentes vacinais				
Cartão de Vacinação (solicitar o cartão de vacina e copiar as informações)				
Doses/vacina	HB	Rotavírus	Tetra (DTP+ Hib)	Pólio
1ª Dose de vacina	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
2ª Dose de vacina	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
3ª Dose de vacina	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Campanha	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Outras	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
6. Histórico Alimentar				
Aleitamento materno exclusivo até _____ (meses, semanas, dias)				
Misto (leite materno e artificial) de _____ até _____ (meses, semanas, dias)				
Complementado () Papas de frutas () Papa de legumes, de _____ até _____				
Artificial de _____ até _____ (meses, semanas, dias)				
Artificial Complementado () Papas de frutas () Papa de legumes, de _____ até _____				
7. Doença Atual 1- Sim 2- Não 9. N.S.I				
Nº de atendimentos médico até o diagnóstico de invaginação: _____ ()				
Data do primeiro atendimento/ internação: ___/___/___ ()				
Nome do hospital onde a criança esta internada: _____				
Ficou em observação: () data da observação ___/___/___ Hs _____ ()				
Hospitalizada (+ 24 hs) () Data da Hospitalização: ___/___/___				
Hora da admissão ____:____ am / pm Internada na Enfermaria () Na UTI ()				
Data do Diagnóstico de Invaginação Intestinal ___/___/___ ()				
Intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico: _____ hs _____ dias ()				
8. Informações Clínicas 1- Sim 2- Não 8. NSA 9. N.S.I				
Peso da criança na admissão hospitalar _____ (gr.) Estatura (cm): _____ ()				
Data dos primeiros sintomas: ___/___/___ A criança apresentou;				
Primeiros sinais e sintomas apresentados: _____				
Febre: () Náuseas () Vômitos: () Se sim; vômitos biliosos ()				
Dor abdominal: () Distensão abdominal : () Ruídos hidroaéreos diminuídos ou ausentes ()				
Letargia: () Palidez: () Prolapso intestinal () Choque hipovolêmico ()				
Eliminação de fezes com sangue (geléia de morango): () Presença de sangue ao toque retal: ()				
Eliminação de sangue pelo reto: () Presença de massa retal: () Presença de massa abdominal: ()				
9. Exames por Imagem Realizados 1- Sim 2- Não 9. N.S.I				
Tipo	Realizado	Data do exame	Resultados	
RX simples (abdomen) ()		___/___/___		
Enema opaco ()		___/___/___		
Ultra-sonografia ()		___/___/___		
Histopatologia ()		___/___/___		
10. Resolução (tratamento) da invaginação intestinal 1- Sim 2- Não 9. N.S.I				
Incruenta por enema orientado por RX : () Incruenta por enema orientado por Ultra-som : ()				
Cirurgia sem ressecção: () Cirurgia com ressecção: ()				
Outro: _____				
11. Informações em caso de óbito				
Data do óbito: ___/___/___ Necrópsia: () Sim () Não ()				
Resultado da necrópsia: _____				
Causa básica do óbito: _____				
Dados do Investigador				
Nome: _____				
Função: _____ Telefone de contato: () _____ Ass: _____				

APÊNDICE 6

Termo de consentimento Livre esclarecido

Finalidade e procedimentos

O Ministério da Saúde do Brasil gostaria de falar com você a respeito de um projeto sobre uma vacina que foi incluída no programa de vacinação no Brasil. O projeto está sendo realizado em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos. Em 2006, o Brasil começou a usar uma vacina para evitar a infecção por um vírus chamado rotavírus. Este micróbio infecta crianças pequenas e causa diarreia. Como, todos os anos, muitas crianças pequenas adoecem ou até mesmo morrem por causa desta infecção, o Ministério da Saúde começou a aplicar esta vacina em bebês, juntamente com as outras vacinas que já são aplicadas há muitos anos. Esta vacina provou ser segura em estudos amplos realizados em países latino-americanos, inclusive no Brasil. Porém, continuamos a monitorar atentamente os eventos adversos pós vacinação, em particular a intussuscepção, à medida que a vacina é usada no Brasil. Estamos falando com você a respeito deste projeto porque seu filho (a) foi internado (a) no hospital com intussuscepção, uma invaginação do intestino. Quando as crianças ficam doentes com intussuscepção, queremos entender o porquê. Todos os anos, cerca de 1.500 crianças menores de um ano têm intussuscepção no Brasil. Desde a introdução desta nova vacina, estamos monitorando atentamente os casos de intussuscepção para nos certificarmos de que o número de casos observados é semelhante ao que seria esperado se não tivesse sido introduzida uma vacina nova.

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

Esclarecemos que o Senhor (a) poderá recusar essa participação, sem nenhuma implicação à assistência a seu filho (a) ou à criança pela qual você é responsável, na unidade de saúde onde esta pesquisa está sendo realizada. Todas as informações obtidas serão confidenciais, utilizando-se todos os princípios que regem a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/ 96 e seus resultados serão utilizados estritamente para os objetivos aqui definidos.

Dessa maneira, solicitamos autorizar a coleta de informações sobre seu filho(a) ou sobre a criança pela qual é responsável, permitindo o acesso a prontuários médicos e resultados de exames, bem como respondendo a um questionário a ser aplicado por entrevistador devidamente treinado.

Solicitamos ver o cartão de vacinação do seu filho (a) para que possamos verificar se ele (a) recebeu a vacina de rotavírus. Caso não tenha o cartão de vacinação, poderemos buscar esta informação no serviço de saúde local onde a criança foi vacinada, através do registro clínico. As perguntas levam de 5–10 minutos.

Riscos/transtornos

Ao fazer a pesquisa, nós faremos perguntas gerais. Responder a estas perguntas não implica riscos para você nem para o seu filho (a).

Confidencialidade

Tudo o que for falado será mantido em segredo, conforme determinado por lei. Para proteger a privacidade do seu filho (a), os registros serão identificados com códigos numéricos e não com nomes. Eles ficarão em arquivos seguros e somente o pessoal que faz parte do projeto terá acesso a eles. O nome do seu filho (a) ou outras informações que possam identificá-lo (a) não aparecerá quando este projeto for analisado.

Custo

Não há nenhum custo nem pagamento para você ao participar da pesquisa.

Condições

Você tem toda a liberdade de decidir se quer ou não que o seu filho (a) participe deste projeto. Você também pode parar de responder às perguntas quando quiser, por qualquer motivo. Se não quiser que o seu filho (a) participe ou se quiser sair no meio da pesquisa, ele (a) não deixará de receber nenhum dos serviços a que tem direito.

Pessoas para contato

Se você tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa ou achar que o seu filho (a) de alguma forma foi prejudicado ao participar do projeto, pode falar com o coordenador da pesquisa no seu estado, Dr. XX (TELEFONE), ou no núcleo de vigilância do hospital que seu filho foi internado, Dr XX (telefone)

Se tiver dúvidas quanto aos direitos do seu filho (a) como paciente neste projeto, ou não estiver satisfeito com esta pesquisa por alguma razão, entre em contato com Ernesto Isaac Montenegro Renoier nos telefones (61) 3213-8352 ou 3213- 8347 ou 32138296 no Programa Nacional de Imunizações/SVS/Ministério da Saúde do Brasil.

TERMO CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Nome da Criança

Data de Nascimento ____/____/____

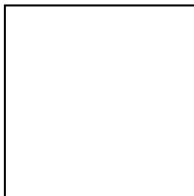
Nome da Mãe ou Pai Responsável

Data de Nascimento ____/____/____

Na qualidade de responsável pelo menor acima, concordo em deixar o meu filho (a) participar desta pesquisa e dou a minha permissão para os pesquisadores do estudo terem acesso à história médica e vacinal da minha criança. Tive oportunidade de fazer perguntas e acho que todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Sei que a participação nesta pesquisa é por minha escolha própria. Sei que mesmo tendo autorizado a participação do meu filho (a), posso retirá-lo (a) da pesquisa quando quiser. Receberei uma cópia deste termo de consentimento

Lugar e data:

Assinatura do Responsável



Impressão Dactiloscópica

ANEXO

ANEXO

Parecer técnico do Conselho Nacional de Ética



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

PARECER N° 496/2008

Registro CONEP: 14743 (Este n° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – Não se aplica

Processo n° 25000.052897/2008-43

Projeto de Pesquisa: "Monitoramento da segurança da vacina oral contra o rotavírus utilizada e comercializada no Brasil", agosto de 2008 a agosto de 2010."

Pesquisador Responsável: Dra. Marília Mattos Bulhões

Instituição: Ministério da Saúde do Brasil

CEP de origem: CONEP/MS

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira

Patrocinador: Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) US Food and Drug Administration (FDA) Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Sumário geral do protocolo

A doença diarreica aguda é um dos grandes problemas de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil. A incidência da diarreia por rotavírus é similar em países desenvolvidos e em desenvolvimento, entretanto a mortalidade é cerca de 200 vezes maior nos países em desenvolvimento, provavelmente devido à precariedade de acesso a terapia de re-hidratação e maior prevalência de desnutrição.

Uma das medidas preventivas preconizadas mundialmente para evitar a infecção por rotavírus é o uso de uma vacina eficaz principalmente no primeiro semestre de vida. No Brasil, a ANVISA concedeu a licença da vacina oral contra rotavírus humano (VORH) para seu uso em julho de 2005 - Registro do produto n° 10107024300, publicado no DOU, em 11/07/2005 - liberada desde julho de 2004 internacionalmente.

Em março de 2006, o Ministério da Saúde adotou essa vacina no calendário básico de imunizações, caracterizada por ser atenuada, monovalente (sorotipo G1P[8]), contendo a cepa RIX4414, derivada da dose infecciosa mediana da cultura celular (CCID50) de $10^{6,4}$ da cepa 89-12 RHA. É uma vacina comercializada sob o nome Rotarix. Sua administração é feita via oral em duas doses, em crianças com 2 a 4 meses, com intervalo de 4 a 8 semanas, podendo ser aplicada, concomitantemente, com as demais vacinas. O uso da vacina oral contra rotavírus humano tem-se mostrado seguro, não havendo registro de eventos adversos graves em países nos quais vem sendo utilizada, como a ocorrência de invaginação intestinal. No entanto, efeitos adversos leves têm sido reportados, tais como: perda de apetite, febre, fadiga, diarreia, vômitos, flatulência, dor abdominal, e regurgitação.

Entretanto, em agosto de 1998, uma vacina de rotavírus obtida a partir de macaco Rhesus, apresentando boa eficácia na etapa do pré-licenciamento, foi autorizada nos Estados Unidos - RRV-TV, Rotashield®. Em outubro de 1999 a vacina foi retirada de circulação devido a uma associação à intussuscepção, um bloqueio intestinal de risco para a vida, que foi identificado após o licenciamento.

Tendo em vista a experiência anterior com vacinas de rotavírus em relação ao risco de se ter eventos adversos, devido à variação na eficácia em diferentes meios, o Comitê Consultivo Global em Segurança de Vacina – GACVS - da OMS, tem incentivado os países que planejam introduzir vacinas de rotavírus a elaborar um sistema de vigilância pós-comercialização para essas vacinas. Tal sistema demandará que exista uma coordenação entre a instituição reguladora nacional de vacinas e o Programa Nacional de Imunizações, bem como a colaboração com parceiros internacionais.

Atualmente, há grande variabilidade na qualidade do sistema de vigilância de segurança de vacina pós-comercialização em diferentes países, e nos estudos de segurança de vacina depois que estas são licenciadas e têm seu uso generalizado. Conseqüentemente, os dados disponíveis são limitados e de difícil interpretação, além de estarem sujeitos à interpretação

equivocada e a usos inapropriados como, por exemplo, sendo orientações para a política de vacinação. Reconhecendo a existência destes problemas, o GACVS/OMS e outros grupos de especialistas recomendaram uma estratégia padronizada para lidar com as questões potenciais de segurança em nível populacional, acompanhando o processo da introdução das vacinas de rotavírus. Particularmente, enfatizaram a necessidade crítica de um compromisso de apoio à vigilância pós-comercialização nos países em desenvolvimento que não possuem a capacidade adequada.

No Brasil, qualquer evento clínico indesejável que ocorra após a administração desta vacina isoladamente, ou em concomitância com outra vacina, deve ser investigado e notificado por meio do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação. A investigação deve seguir os mesmos princípios já adotados pela vigilância epidemiológica, objetivando esclarecer o diagnóstico e a sua etiologia. Um diagnóstico diferencial deve ser realizado de forma adequada para que situações não relacionadas à vacinação não sejam imputadas à mesma. O objetivo desta ação é promover o monitoramento da segurança desta vacina que pela primeira vez esta sendo usada em larga escala (vigilância pós licenciamento), assim, embora improvável, eventos não identificados nos estudos de pré-licenciamento podem ser observados.

A aplicação de duas doses da vacina mostrou-se eficaz para prevenir diarreia por rotavírus de qualquer sorotipo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Estudos apontam elevada imunogenicidade, com taxas de conversão entre 72,2% e 95,7%, após a 2ª dose, observada em mais de 4.500 crianças estudadas.

Quanto a sua eficácia, foram observadas altas taxas de proteção para hospitalização (93%) e contra gastroenterite grave secundária a rotavírus (86%), após as duas doses.

A principal meta deste projeto é monitorar a segurança das vacinas orais de rotavírus, após serem introduzidas rotineiramente e utilizadas pelo sistema público de saúde em crianças menores de um ano de idade no Brasil, México e nos países Latino Americanos. Nos Estados Unidos esta vacina ainda não é utilizada rotineiramente

Esta pesquisa dará melhor conhecimento do perfil da invaginação intestinal, além das informações que se dispõe no Sistema de Informação de Hospitalização/SIH e Sistema de Informação de Mortalidade/SIM, propõe-se a realização de um estudo de caso controle a partir de uma vigilância ativa de consultas de registros médicos (prontuários) nos hospitais de referência e, para os casos de invaginação intestinal em crianças menores de 1 ano de idade independente da história vacinal. Os casos a serem levantados independem de ter recebido a vacina oral contra o rotavírus humano (VORH).

Será avaliada a possibilidade de existência da relação entre as vacinas orais contra rotavírus e a intussuscepção, bem como, a segurança desta vacina em cenários do mundo real. Isto permitirá uma análise mais definitiva da segurança da utilização desta vacina no uso programático. Questão esta que é crítica para o sucesso de um programa nacional de imunização contra o rotavírus. Não se têm informações sobre trabalhos que tenham abordado tal tema na América Latina; sendo este, portanto, o primeiro projeto de monitoramento da segurança pós-licenciamento neste Continente. Sendo assim, os resultados desta avaliação de programa permitirão dados mais robustos para instruir nossa política de saúde pública sobre a imunização contra rotavírus no Brasil e em outras regiões do mundo.

O Ministério da Saúde fará a supervisão técnica do projeto e inclusive o desenvolvimento do bando de dados, treinamento e visitas periódicas ao local durante o período de vigilância. A OPAS e CDC farão a supervisão financeira do projeto e visitas periódicas ao local durante o período de vigilância.

Local de Realização

Apresentam documentos de anuência, para a realização do estudo as seguintes instituições: Superintendência de Vigilância em Saúde/SES/RJ, Diretoria de Vigilância Epidemiológica/SES/BA, Divisão de Vigilância Epidemiológica/SES/RS, Secretaria de Estado de Saúde/SESA/PR, Secretaria de Estado de Saúde/SES/CE, Secretaria de Estado de Saúde/MG e Centro de Vigilância Epidemiológica/CCD/SES/SP.

Apresentação do protocolo

A Folha de Rosto encontra-se devidamente preenchida e assinada.

Cont. Parecer CONEP N°498/2008

O *currículo vitae* da pesquisadora responsável e dos demais participantes os qualificam para a realização do estudo.

Há compromissos em utilizar os resultados obtidos somente para fins científicos e acadêmicos, e promover ampla divulgação dos resultados obtidos.

O orçamento financeiro encontra-se detalhado quanto à fonte e destinação dos recursos.

O cronograma de execução encontra-se de forma sucinta, entretanto adequado.

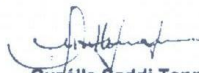
Apresentam os questionários que serão aplicados no decorrer do estudo.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE – apresenta-se em duas versões, uma destinada para "casos" e outra destinada para "controle". Ambas as versões, contém informações necessárias ao esclarecimento do participante no tangente à forma de condução do estudo (procedimentos e métodos). Os riscos/desconfortos e benefícios estão descritos, além das garantias de confidencialidade e por fim o direito em desistir de participar sem prejuízos de cuidados.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 06 de agosto de 2008.



Giselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS