

**Referências**

1. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Co-operative Group. Arch Ophthalmol. 1990;108:195-204.
2. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 2003;121:1684-94.
3. United Nations Development Programme. Human development report. New York: Oxford University; 2005.
4. Fortes Filho JB, Barros CK, da Costa MC, Procianny RS. Results of a program for the prevention of blindness caused by retinopathy of prematurity in southern Brazil. J Pediatr (Rio J). 2007;83:209-16.
5. Gilbert C, Fielder F, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate and high levels of development: implications for screening programs. Pediatrics. 2005;115:e518-25.
6. Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2006;117:572-6. Erratum in: Pediatrics. 2006;118:1324.
7. Guidelines for screening examinations for retinopathy of prematurity. Canadian Association of Pediatric Ophthalmologists Ad Hoc Committee on Standards of Screening Examination for Retinopathy of Prematurity. Can J Ophthalmol. 2000;35:251-2.
8. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of the Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Early Hum Dev. 1996;46:239-58.
9. Quinn GE. What do you do about ROP screening in "big" babies? Br J Ophthalmol. 2002;86:1072-3.
10. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. Ophthalmology. 2003;110:2113-7.
11. Fielder AR, Gilbert C, Quinn G. Can ROP blindness be eliminated? Biol Neonate. 2005;88:98-100.

## RIX4414 (Rotarix™): a live attenuated human rotavirus vaccine

*RIX4414 (Rotarix™): uma vacina contra o rotavírus humano com vírus vivo atenuado*

**David I. Bernstein\***

Os rotavírus são reconhecidos como a causa mais importante de gastroenterite infantil grave no mundo todo. Em uma escala global, estima-se que os rotavírus sejam responsáveis por mais de 600.000 mortes todo ano<sup>1,2</sup>. Por essas razões, os rotavírus têm sido priorizados como alvo de desenvolvimento de uma vacina<sup>3</sup>. A inclusão de uma vacina efetiva contra o rotavírus no calendário de imunização dos lactentes nos países industrializados poderia reduzir as taxas de hospitalização decorrentes de desidratação por diar-

reia em crianças pequenas em 40 a 60%<sup>4</sup>. Mais importante é ressaltar que o uso de tal vacina em escala mundial poderia reduzir em aproximadamente 10 a 20% o número total de mortes causadas pela diarreia<sup>1,4</sup>.

A transmissão dos rotavírus ocorre através da via fecal oral, sendo um mecanismo altamente eficiente de exposição universal que ignora diferenças em práticas culturais regionais e nacionais. Os sintomas associados à

rotavirose são tipicamente diarreia e vômito acompanhados de febre, náusea, anorexia, câibras e mal-estar, que podem ser leves ou de curta duração ou produzir desidratação grave<sup>5,6</sup>. A doença grave ocorre principalmente em crianças pequenas, mais comumente naquelas com idades entre 6 e 24 meses. Aproximadamente 90% das crianças nos países de-

---

**Veja artigo relacionado na página 217**

---

\* MD, MA. Professor of Pediatrics, Albert Sabin Education Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA.

**Como citar este artigo:** Bernstein DI. RIX4414 (Rotarix™): a live attenuated human rotavirus vaccine. J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):193-195. doi:10.2223/JPED.1632

envolvidos e em desenvolvimento são acometidas de uma infecção por rotavírus até os 3 anos de idade<sup>5</sup>.

Os esforços iniciais para o desenvolvimento de uma vacina contra o rotavírus concentraram-se principalmente no uso de uma única cepa animal para criar uma vacina oral viva atenuada que conferisse proteção contra a doença grave. Uma vez que os resultados da eficácia foram inconsistentes, essas tentativas foram modificadas a fim de incluir vacinas com rearranjo humano e animal com múltiplos componentes, onde um dos genes animais que codificava uma proteína de neutralização foi substituído pelo gene do rotavírus humano. Essas vacinas incluíram a Rotashield™, uma vacina tetravalente com rearranjo símio e humano e a Rotateq™, uma vacina pentavalente com rearranjo bovino e humano. A Rotashield™ foi licenciada nos EUA por um curto período de tempo antes de ser associada à intussuscepção<sup>7,8</sup>. A Rotateq™ foi licenciada recentemente depois que um teste abrangente de segurança e eficácia revelou que não havia nenhuma associação à intussuscepção<sup>9,10</sup>. Uma abordagem menos comum em relação ao desenvolvimento de vacinas contra o rotavírus foi o uso de cepas humanas atenuadas.

A vacina RIX4414 avaliada no artigo de Araujo et al.<sup>11</sup> foi desenvolvida com uma cepa de rotavírus isolada em Cincinnati, Ohio, EUA (cepa 89-12) a partir de uma criança doente infectada pelo rotavírus em 1989. Observou-se que a infecção natural com a cepa de rotavírus semelhante à 89-12 induzia a produção de anticorpos neutralizantes contra os quatro principais sorotipos do rotavírus e conferia proteção contra rotavirose subseqüentes, mesmo quando a infecção inicial era assintomática<sup>12</sup>. Reconhecendo que pode haver vantagens no desenvolvimento de uma vacina a partir de uma cepa humana em vez de uma cepa animal, foram usadas várias passagens de cultura celular para atenuar a cepa 89-12.

O isolado 89-12 foi submetido a 26 passagens em células primárias e depois a sete passagens em linhagens de células com passagem seriada.<sup>13</sup> A vacina foi então avaliada em testes de fase 1 em adultos, em seguida em crianças com rotavirose prévia e só depois em lactentes<sup>13</sup>. A vacina pareceu ser segura e então os testes de eficácia prosseguiram. Em um estudo inicial duplo-cego randomizado controlado com placebo, duas doses orais de 89-12 ( $1 \times 10^5$  UFP/mL) mostraram-se seguras embora tenha ocorrido uma febrícula em 19% dos vacinados<sup>14</sup>. A eficácia foi de 89% contra qualquer rotavirose e de 100% contra casos muito graves e infecções que necessitassem de cuidados médicos. O acompanhamento das crianças continuou durante o segundo ano, revelando uma eficácia de 76% contra qualquer rotavirose e permanecendo em 100% contra os casos muito graves e infecções que necessitassem de intervenção médica<sup>15</sup>.

O desenvolvimento da vacina ainda empregou clonagem por diluição limitante da cepa 89-12 em células Vero e passagem contínua da cepa. Isso resultou em uma vacina chamada RIX4414. Essa vacina foi então formulada como um preparado liofilizado a ser administrado em duas doses após reconstituição com um tampão de carbonato de cálcio líquido produzido pela GlaxoSmithKline. Vários estudos de segurança e eficácia revelaram que a vacina era segura e não produzia febre baixa como observada com a cepa 89-12<sup>16</sup>.

No seu excelente artigo, Araujo et al. relatam os resultados obtidos em Belém do Pará, Brasil, em um estudo de eficácia da RIX4414 (agora licenciada como Rotarix™, GlaxoSmithKline) realizado no Brasil, México e Venezuela. Esses resultados confirmam e reforçam relatos anteriores sobre essa vacina. Vale mencionar que o acompanhamento detalhado desses lactentes mostra que a vacina é segura e não causou febre, vômitos ou diarreia em comparação ao grupo que recebeu as vacinas de rotina sem a vacina contra o rotavírus. Mais evidências da segurança dessa vacina são mostradas no estudo abrangente publicado no *New England Journal of Medicine*<sup>17</sup>. Esse estudo com mais de 60.000 lactentes demonstrou que essa vacina não foi associada à intussuscepção. Assim, diferentemente da vacina contra o rotavírus anteriormente licenciada nos EUA, a Rotashield™ (Wyeth Ayerst) RIX4414 não foi associada à intussuscepção imediatamente após a vacina ou em qualquer outro momento.

A imunogenicidade da vacina também foi avaliada no relato em questão e mostra que a vacina induziu a produção de anticorpos IgA em aproximadamente 40% dos vacinados após uma dose e em 70% após duas doses da vacina. Isso é um pouco mais baixo do que observado anteriormente, mas de acordo com os autores, é compatível com a baixa imunogenicidade às vezes observada nas vacinas orais em outros países em desenvolvimento. É importante notar que a vacina não interferiu na rotina vacinal das crianças, demonstrando que pode ser administrada como parte do calendário de imunização.

O artigo de Araujo et al. também descreve a eficácia dessa vacina contra todos os casos de gastroenterite causada por rotavírus, mas especialmente contra casos graves e também aqueles que requerem hospitalização. As duas doses mais altas da vacina conferiram 53,9 a 81,5% de proteção contra casos graves e 81,2 a 93,0% de proteção contra hospitalização devido à gastroenterite causada por rotavírus. Isso se compara à eficácia observada em um estudo abrangente realizado na América Latina e Finlândia<sup>17</sup> com uma dose semelhante à dose mais alta usada no estudo descrito.

Talvez o achado mais importante relatado por Araujo et al. tenha sido a eficácia contra as cepas G9 do rotavírus. Existe, há tempos, um debate acerca da proteção heterotípica

pica contra o rotavírus e acerca da proteção conferida pela cepa G1 contida na vacina contra outras cepas de rotavírus. Essa pergunta é claramente respondida nesse estudo e no ensaio maior<sup>17</sup>.

O capsídeo do rotavírus contém VP7 (também conhecida como proteína G) e VP4 (também conhecida como proteína P). Os anticorpos contra essas duas proteínas, e apenas contra essas duas proteínas, são capazes de neutralizar o vírus *in vitro*. Existem pelo menos 14 tipos de VP7, cinco deles comuns em doenças humanas (G1-4 e G9), além de outros três (G12, G8 e G5) que foram descobertos recentemente. Os vírus G1 são detectados com maior frequência. Há pelo menos 25 tipos de VP4 e três deles são encontrados em humanos (P [8], P [4] e P [6]). As combinações mais comuns de VP7 e VP4 são G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] G9P[6] e G2P[4]. A proteção heteróloga verdadeira seria contra um vírus que difere em termos dessas duas proteínas. A proteção conferida pela cepa G1P[8] encontrada na Rotarix™ contra uma infecção causada pela G2P[6] seria um exemplo de proteção heteróloga, enquanto que a proteção da G1P[8] contra G3P[8], G4P[8] e G9 P[8] não é considerada verdadeiramente heteróloga porque compartilham a proteína VP4. Assim, a proteção contra a G9 relatada aqui pode ter originado dos anticorpos induzidos pela vacina VP4 P[8] contra outras cepas P[8], por exemplo, a G9P[8].

Em resumo, o estudo descrito nesta revista corrobora a segurança e eficácia da RIX 4414 (Rotarix™) quando administrada juntamente com outras vacinas infantis de rotina. A vacina continua a ser avaliada em áreas menos desenvolvidas do mundo, onde ela é mais necessária.

### Referências

1. Institute of Medicine. Prospects for immunizing against rotavirus. New vaccine development: establishing priorities: diseases of importance in developing countries. v. 2. Washington, (DC): National Academy; 1986:303-318.
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. [Rotavirus and severe childhood diarrhea](#). Emerg Infect Dis. 2006;12:304-6.
3. Glass RI, Parashar UD, Bresse JS, Turcios R, Fisher TK, Widdowson MA, et al. [Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges](#). Lancet. 2006;368:323-32.
4. Research priorities for diarrhoeal diseases vaccines: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1991;69:667-76.
5. Kapikian AZ. [Viral gastroenteritis](#). JAMA. 1993;269:627-30.
6. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, et al. [Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children](#). Pediatr Infect Dis J. 2002;21:221-7.
7. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. [Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine](#). N Engl J Med. 2001;344:564-72.
8. Peter G, Myers MG; National Vaccine Advisory Committee; National Vaccine Program Office. [Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop](#). Pediatrics. 2002;110:e67.
9. Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, Heaton PM. [The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine \(strain WC3\) -human rotavirus reassortants](#). Pediatr Infect Dis J. 2006;25:577-83.
10. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. [Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine \(WC3\) reassortant rotavirus vaccine](#). N Engl J Med; 2006;354:23-33.
11. Araújo EC, Clemens SC, Oliveira CS, Justino MC, Rubio P, Gabbay YB, et al. [Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy Brazilian infants](#). J Pediatr (Rio J). 2007;83:217-24.
12. Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. [Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study](#). J Infect Dis. 1991;164:277-83.
13. Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, Schiff GM, Sander DS, DeFeudis D, et al. [Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12](#). Vaccine. 1998;16:381-7.
14. 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](#). Lancet. 1999;354:287-90.
15. 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](#). J Infect Dis. 2002;186:1487-9.
16. Bernstein DI. [Live attenuated human rotavirus vaccine, Rotarix](#). Semin Pediatr Infect Dis. 2006;17:188-94.
17. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. [Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis](#). N Engl J Med. 2006;354:11-22.