

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Natália Gibim Mellone**

**DOENÇA DE KAWASAKI ASSOCIADA À VACINA ROTAVÍRUS EM CRIANÇAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Sorocaba/SP  
2017**

**Natália Gibim Mellone**

**DOENÇA DE KAWASAKI ASSOCIADA À VACINA ROTAVÍRUS EM CRIANÇAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi

**Sorocaba/SP**

**2017**

**Natália Gibim Mellone**

**DOENÇA DE KAWASAKI ASSOCIADA À VACINA ROTAVÍRUS EM CRIANÇAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Banca Examinadora

---

Presidente: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi  
Universidade de Sorocaba

---

1º Examinador: Prof. Dr. Silvio Barberato-Filho  
Universidade de Sorocaba

---

2º Examinador: Profa. Dra. Taís Freire Galvão  
Universidade Estadual de Campinas

Tudo o que eu fiz, tudo o que eu  
tenho, tudo o que eu sou, é graças ao Senhor, meu bom Deus.

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi, minha orientadora que com muita maestria, conhecimento e dedicação me conduziu perfeitamente para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcus Tolentino pelos ensinamentos e contribuição fundamental.

A todos os professores do Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas que durante o curso contribuíram com a minha formação.

A todos os envolvidos, amigos, colegas do curso, e ao corpo administrativo da Uniso que me auxiliaram em muitos momentos.

Aos familiares, amigos mais próximos e funcionárias tão prestativas que entenderam as inúmeras ausências, angústias e preocupações.

Ao meu marido Prof. Dr. Welber Senteio Smith, professor e pesquisador apaixonado pela sua profissão, que sempre me incentivou. E que diante de todos os nossos obstáculos e atuais enfrentamentos não me deixou desistir.

E principalmente aos meus pais, Marcelo Fernandes Mellone e Simone Aparecida Gibim Mellone, aos quais são minha base, responsáveis pela minha formação pessoal e que sempre estiveram ao meu lado em todas as decisões da minha vida.

## RESUMO

A vacinação contra o vírus Rotavírus é considerada medida efetiva na prevenção da gastroenterite, por reduzir internação e mortalidade causada por este vírus. No entanto, efeitos adversos graves podem ser causados devido ao seu uso, a exemplo da doença de Kawasaki. A evidência disponível a respeito deste efeito adverso não está descrita na literatura por meio de revisão sistemática. O objetivo deste estudo foi verificar a associação da doença de Kawasaki com o uso das vacinas Rotavírus em crianças por meio de uma revisão sistemática e metanálise. Os dados foram coletados de ensaios clínicos controlados e randomizados e de estudos observacionais buscados nas bases de dados: *Medline*, *Embase*, *Cinahl*, *Scopus*, *Web of Science*, Biblioteca Virtual da Saúde e *Health Star*, sem restrição de idioma e ano de publicação. Os desfechos medidos foram: a incidência de casos da doença de Kawasaki ligados às vacinas e a frequência da descontinuação do esquema de vacinação. Dois revisores de forma independente selecionaram os estudos e fizeram a extração dos dados. Os dados foram sumarizados pela incidência da doença a cada 100.000 vacinados e o risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A metanálise de efeitos aleatórios foi realizada no programa estatístico STATA 14.2. Foram identificados 804 artigos, sendo 47 artigos potencialmente elegíveis e 11 estudos incluídos. A metanálise foi realizada com seis dos estudos, sendo a incidência de 24 casos de doença de Kawasaki a cada 100.000 crianças vacinadas contra o vírus Rotavírus (IC95%=11,98-48,26). Não houve diferença entre as vacinas em relação à incidência do efeito adverso, classificado como de frequência rara. O risco de ter a doença de Kawasaki no grupo de crianças que tomou a vacina não foi diferente em relação às crianças que não fizeram uso da vacina (RR=1,55 e IC95%=0,41-5,93), sendo a evidência de baixa qualidade. Os resultados indicam que as vacinas monovalente e pentavalente possuem baixa incidência de desenvolver a doença de Kawasaki. Diante disso, estudos com amostras maiores devem ser realizados para reforçar estes achados.

**Palavras-chaves:** Doença de Kawasaki. Vacina Rotavírus. Segurança. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

The vaccine against the rotavirus is considered an effective measure in the prevention of gastroenteritis, reducing hospitalizations and mortality caused by the virus. However, its use may result in serious adverse effects, such as Kawasaki disease. The available evidence on this adverse effect has not yet been reported in the scientific literature. The objective of this study was to determine the association between the Kawasaki disease and the use of the rotavirus vaccine in children, by conducting a systematic review and meta-analysis. Data were collected from controlled randomized trials and from observational studies retrieved through searches of the following databases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, Virtual Health Library and Health Star, with no constraints regarding language or year of publication. The outcomes measured were incidence of Kawasaki disease associated with the vaccines and rate of discontinuation of the vaccination schedule. Two reviewers, individually, selected the studies and performed data extraction. The data thus retrieved were summarized according to incidence of the disease per 100,000 vaccinated children and relative risk, with a 95% confidence interval (95%CI). The meta-analysis of random effects was carried out using the STATA 14.2 statistical package. A total of 804 articles were initially retrieved, giving 47 potentially eligible articles, 11 of which were subsequently included. Six studies were included in the meta-analysis, yielding an incidence of 24 cases of Kawasaki disease per 100,000 children vaccinated against the rotavirus (95%CI=11.98-48.26). No difference was found between the vaccines in rate of adverse effects (RR=1.55 and 95%CI=0.41-5.93), whose prevalence was classified as rare. The risk of developing Kawasaki disease in the group of children receiving the vaccines did not differ to the comparator group; however the evidence was of low quality. The monovalent and pentavalent vaccines are associated with a low incidence of developing Kawasaki disease; however, studies with large samples are needed to reinforce these findings.

**Key words:** Kawasaki Disease. Rotavirus Vaccine. Safety. Systematic Review.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Figure 1</b> - Study's selection process .....	31
<b>Figure 2</b> - Incidence of Kawasaki disease (per 100,000 children) due to use of rotavirus vaccines.....	35
<b>Figure 3</b> - Risk of developing Kawasaki disease due to use of rotavirus vaccines .	36
<b>Table 1</b> - Characteristics of the studies and outcomes found in children vaccinated against the rotavirus .....	30
<b>Table 2</b> - Risk of bias of observational studies according to criteria adopted by Munn et al. (2014) .....	34



## LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual da Saúde
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
Central	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
Cinahl	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CIOMS	<i>Council of International Organizations of Medical Sciences</i>
DK	Doença de Kawasaki
ECCR	Ensaio Clínicos Controlados Randomizados
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and</i>
GRADE	<i>Evaluation</i>
	<i>Clinical trial.gov and International Clinical Trials Registry</i>
ICTRP	<i>Platform</i>
IS	Intuscepção Vaginal
KAERS	<i>Korea Adverse Event Reporting System</i>
LLR	<i>Lanzhou Lamb Rotavírus</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-</i>
Prisma	<i>Analyses</i>
Prospero	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i>
RVA	Rotavírus do tipo A
SIEAPV	<i>Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos</i>
	<i>Pós-Vacinação</i>
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VHL	<i>Virtual Health Library</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Infecção por Rotavírus.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Vacina Rotavírus .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Farmacovigilância .....</b>	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Doença de Kawasaki .....</b>	<b>16</b>
<b>2.5</b>	<b>Manifestações clínicas da doença de Kawasaki.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6</b>	<b>Tratamento da doença de Kawasaki.....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>
	<b>ANEXO A - ORIENTAÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÕES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SOROCABA .....</b>	<b>49</b>
	<b>ANEXO B - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO .....</b>	<b>51</b>
	<b>APÊNDICE A - CHECK LIST DE ACORDO COM O PRISMA .....</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS DIFERENTES BASES DE DADOS .....</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE C - QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O GRADE .....</b>	<b>56</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

A vacina rotavírus é utilizada para combater o principal vírus causador de diarreias graves em crianças e lactentes. Anualmente, a infecção por Rotavírus causa milhares de mortes, hospitalizações e atendimentos de saúde no mundo todo, principalmente nos países em desenvolvimento onde fatores demográficos e socioeconômicos se associam ao aumento das taxas de mortalidade (TATE; PARASHAR, 2014; YIN et al., 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2006, aprovou e recomendou duas vacinas para uso contra o vírus rotavírus, a monovalente e a pentavalente, as quais foram introduzidas aos poucos nos programas mundiais de saúde. O Brasil foi um dos países pioneiros a introduzir a vacina monovalente no Programa Nacional de Imunização, ainda no ano de 2006. As taxas de notificações de contaminação por rotavírus em todos os países que introduziram as vacinas foram reduzidas substancialmente, comprovando a eficácia das mesmas (BRASIL, 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A vacina, assim como qualquer outro medicamento, pode causar efeitos adversos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o efeito adverso ou reação adversa a medicamento é todo efeito nocivo e indesejável que se apresenta após a administração de um medicamento em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Com relação à vacina rotavírus, os efeitos adversos classificados como comuns são a tosse, coriza, diarreia, irritabilidade, perda de apetite, febre e vômito, dentre outros; e dentre os efeitos adversos graves têm-se como exemplo a intuscepção e doença de Kawasaki (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011; SOARES-WEISER et al., 2012; BRAVO et al., 2014).

A doença de Kawasaki é uma vasculite aguda, multissistêmica, manifestada pela presença de diversos sinais e sintomas difusos, incluindo febre persistente, erupção cutânea, conjuntivite bilateral não exsudativa, eritema dos lábios e da mucosa bucal, erupção cutânea, sintomas gastrointestinais, linfadenopatia. A doença pode evoluir para quadros mais graves de aneurisma da artéria coronária, infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica e morte (NEEMANN, 2013; ABRAMS et al., 2015).

Informações a respeito de notificações de efeitos adversos relacionados ao uso das vacinas são importantes a fim de garantir o uso seguro das mesmas e informar tomadores de decisão. Considerando a escassez de estudos secundários que tenham sumarizado a evidência disponível dos riscos da doença de Kawasaki devido ao uso da vacina rotavírus em crianças, realizamos um estudo de revisão sistemática e metanálise a respeito deste assunto que está apresentado no formato de artigo científico.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Infecção por Rotavírus

Rotavírus é um dos mais importantes agentes etiológicos da doença diarreica do mundo. Está associado a 30-50% dos casos de diarreia grave e aproximadamente um terço das hospitalizações por diarreias (PARASHAR; HUMMELMAN; MILLER, 2003). A infecção causou em 2008, 450.000 mortes, dois milhões de hospitalizações, 25 milhões de atendimentos de saúde e 111 milhões de casos de diarreia em crianças menores que cinco anos de idade no mundo todo (PARASHAR; NELSON; KANG, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013), principalmente nos países em desenvolvimento onde fatores demográficos e socioeconômicos se associam ao aumento das taxas de mortalidade (TATE; PARASHAR, 2014).

No Brasil, as investigações epidemiológicas e os dados de monitoramento das doenças diarreicas agudas entre os anos de 2000 e 2011 indicaram uma estimativa de 33.397.413 casos notificados. A estimativa mais recente publicada em 2008 mostrou que 1.336.289 milhões de crianças menores de cinco anos foram a óbito devido a esta doença, sendo que no Brasil houve 3.543 mortes (LUCHS; TIMENETSKY, 2016).

Dentre as mais de 100.000 mortes/ano de crianças em 2013 nos Estados Unidos, as taxas das doenças diarreicas, infecções respiratórias inferiores, causas neonatais e malária estavam entre as cinco principais causas de morte em crianças menores de cinco anos. Os patógenos mais importantes foram os vírus Rotavírus para diarreia e pneumococo para infecções respiratórias inferiores (NAGHAVI et al., 2015).

Rotavírus são classificados em sete grupos principais (de A a G), sendo a maioria das infecções associada ao rotavírus do tipo A (RVA), com importância epidemiológica e impacto em saúde pública, embora os grupos B e C tenham também relação com a doença humana. Rotavírus do tipo A é ainda classificado quanto ao tipo de antígeno em: antígeno G (genótipo glicoproteico) e antígeno P (genótipo sensível à protease), sendo os mais comuns genótipo glicoproteico 8 (G1P[8]), G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] (CARVALHO-COSTA et al., 2011). Até o

momento foram descritos 27 genótipos G e 37 genótipos P em Rotavírus do tipo A, provenientes de humanos e animais (LUCHS; TIMENETSKY, 2016).

## 2.2 Vacina Rotavírus

Em 1998, a primeira vacina Rotavírus registrada nos Estados Unidos foi a tetravalente (Rotashield<sup>®</sup>, Wyeth-Lederle) aplicada no esquema de três doses aos 2, 4 e 6 meses de idade (CLARK; OFFIT; PARASHAR, 2013). A sua utilização foi suspensa depois de nove meses, em julho de 1999 (após a aplicação de cerca de 1,2 milhões de doses em 600.000 lactentes), devido ao aumento de casos de invaginação intestinal (intuscepção) em crianças com mais de três meses (MURPHY et al., 2001).

Após este episódio, a obtenção de uma vacina segura, eficaz e inócua tornou-se prioridade no âmbito da OMS para ser administrada principalmente nas crianças até os dois primeiros anos de vida, sendo considerada medida de controle de grande impacto sobre taxas elevadas de incidência do vírus Rotavírus nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, mais do que melhorias na higiene e no saneamento (LINHARES; OLIVEIRA; BATISTA, 2010).

Atualmente, existem duas vacinas aprovadas e recomendadas mundialmente pela OMS; à vacina pentavalente (Rotateq<sup>®</sup>, Merck & Co. – RV5) e a vacina monovalente (Rotarix<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline – RV1) (KOLLARITSCH et al., 2015).

A pentavalente é uma vacina oral e atenuada composta por cinco genótipos virais humanos e bovinos (G1, G2, G3, G4 e P1A[8]), combinados por meio de rearranjos que deve ser administrada em três doses em crianças entre 1 a 8 meses de idade; sendo a primeira dose entre 6 a 12 semanas, a segunda dose entre 4 e 10 semanas após a primeira dose, e a terceira dose de 4 a 10 semanas após a segunda dose. A última dose não pode ultrapassar as 32 semanas de idade da criança (MATTHIJSSSENS et al., 2010).

A monovalente é uma vacina oral atenuada composta por única cepa (G1P1A[8]) que representa o genótipo humano mais comum de RVA. Duas doses de aplicação da vacina monovalente são recomendadas, sendo a primeira aos 2 meses e a segunda aos 4 meses de idade (DENNEHY, 2008). No Brasil, em 2006 a vacina monovalente foi incluída no Programa Nacional de Imunização (PNI) e a vacina

pentavalente foi disponibilizada apenas na rede privada de vacinação (LUCHS et al., 2015).

Alguns países desenvolveram outras vacinas rotavírus, a exemplo da vacina oral monovalente Lanzhou Lam Rotavirus (LLR), da China, composta pela cepa G10P[12], derivada de um RVA isolado de cordeiro, que foi introduzida no programa nacional de imunização desse país entre 2000 e 2001 (SOARES-WEISER et al., 2012; YIN et al., 2015; FU et al., 2012). No Vietnã, desde 2007 é utilizada a vacina monovalente (Rotavin-M<sup>®</sup>, Research and Production of Vaccines) composta pela cepa G1P[8] derivada do Rotavírus humano e na Índia, desde 2014, está disponível a vacina monovalente (Rotavac<sup>®</sup>, Bharat Biotech International Limited) composta pela cepa G9P[11] derivada de uma cepa neonatal humana naturalmente atenuada e que contém segmento de bovinos (KOLLARITSCH et al., 2015).

Em 2009 e novamente em 2013, a OMS recomendou a introdução da vacina Rotavírus em todos os programas nacionais de imunização (SOARES-WEISER et al., 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Assim como no Brasil, Estados Unidos, Austrália, Europa e em mais de 10 países da América do Sul houve redução drástica das consultas médicas e mortes devido à diarreia e desidratação associada ao rotavírus, após a instituição dos programas de vacinação (SANFORD, 2015).

No Brasil, a cobertura da vacina em 2006 e 2007 foi de 60% e 75%, respectivamente (BRASIL, 2009). No entanto, as Regiões Sul e Sudeste tiveram a mais alta cobertura da vacina e foi possível observar maior taxa de redução das hospitalizações de crianças por idade nestas regiões (LANZIERI et al., 2010).

Após a introdução da vacina monovalente no programa nacional de imunização brasileiro, os resultados mostraram redução na circulação de rotavírus do tipo A em crianças menores de cinco anos de idade e o predomínio do genótipo G2P[4] (BORGES et al., 2011). A vacina vem impedindo em torno de 80.000 hospitalizações e 1.300 mortes por diarreia todos os anos no Brasil e no México, após a introdução no programa público (PATEL et al., 2011).

Em uma revisão sistemática observou-se dados de redução de 24,3% para 16,1% dos casos de diarreia devido a infecção por Rotavírus após a introdução da vacina. Os genótipos mais prevalentes após a introdução da vacina foram G1, G2 e G9, enquanto os tipos predominantes foram P[4] e P[8], confirmando que G2P[4] foi a combinação mais frequente após a introdução da vacina (SANTOS et al., 2016).

Há países na Europa nos quais a vacina rotavírus não foi implementada nos programas devido à falta de custo-efetividade e pela gastroenterite ser considerada doença leve e de baixo número de mortes (PAREZ et al., 2014); bem como, preocupação com a segurança no uso da vacina, especialmente no que diz respeito a intuscepção (KOLLARITSCH et al., 2015).

Vários estudos de pré-licenciamento foram realizados para garantir que as vacinas monovalente e pentavalente fossem mais seguras comparadas à tetravalente quanto ao risco da intuscepção. No entanto, a avaliação da segurança pós-registro deve ser continua a fim de avaliar o risco deste efeito adverso, assim como, de outros efeitos adversos graves como doença de Kawasaki (BELONGIA et al., 2009).

Em 2007, o laboratório fabricante da vacina pentavalente (Rotateq<sup>®</sup>, Merck & Co. – RV5) revisou a bula, adicionando doença de Kawasaki como efeito adverso grave desde que o ensaio clínico pré-licenciamento desta vacina identificou um aumento no número de casos desta doença no grupo que recebeu a vacina (5 entre 36.150 crianças vacinadas) em relação ao grupo placebo (1 caso entre 35.536 crianças) (HUA et al., 2009). Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa e os resultados não foram agrupados por idade, sexo, número de doses, tempo de início ou concomitante com outras vacinas, o risco potencial de desenvolvimento da doença de Kawasaki após a administração da vacina pentavalente foi considerado relevante (TREDWELL et al., 2002).

Além das vacinas Rotavírus, outras vacinas também têm sido relacionadas com a doença de Kawasaki, como a de hepatite B, raiva, sarampo (YIN et al., 2015) e a meningite do tipo B (BEXSERO, 2016).

### **2.3 Farmacovigilância**

A farmacovigilância é a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 2008). O seu objetivo é coletar informações sobre efeitos adversos causados pelos medicamentos e vacinas, a fim de verificar a causalidade do efeito com o produto administrado e divulgar informações da incidência e gravidade dos efeitos observados. Na tomada de decisões, a farmacovigilância auxilia e desempenha



papel fundamental, nos âmbitos individual, regional, nacional e internacional (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011).

Efeito adverso ou reação adversa ao medicamento é definido como todo efeito nocivo e indesejável que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011).

As vacinas não são isentas de efeitos adversos, possuem risco inerente de complicações graves causadas por elas são relativamente menores que as doenças contra as quais elas protegem (BRASIL, 2008). Entretanto, são necessárias iniciativas para a investigação dos efeitos adversos pós-vacinais com base em evidências científicas.

O grupo internacional de pesquisadores em segurança de vacinas (*Brighton Collaboration Group*) publicou uma série de artigos com o objetivo de definir termos ligados a farmacovigilância e orientar na coleta e na notificação dos efeitos adversos. O *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), uma associação ligada à OMS, criou um grupo de farmacovigilância em vacinas que revisou o material produzido pelo *Brighton Collaboration Group* com o objetivo de simplificar e traduzir as definições consideradas prioritárias para várias línguas, inclusive para o português (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

No ano 2000, houve a implantação no Brasil do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV) no serviço público nacional. As informações provenientes dos estados puderam ser coletadas e analisadas de forma mais abrangente e consistente. A Portaria MS/GM nº 33 (revogada pela Portaria MS/GM nº 1.271, de 6 de junho de 2014), inseriu os efeitos adversos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória (BRASIL, 2014).

## **2.4 Doença de Kawasaki**

A primeira evidência descrita na literatura sobre doença de Kawasaki foi no Japão em 1967, por Tomisaku Kawasaki. O autor descreveu a condição de "síndrome do linfonodo mucocutâneo" e pensava originalmente que a síndrome representava uma doença benigna na infância. A doença é considerada como uma

vasculite autolimitada multisistêmica de etiologia desconhecida ocorrendo predominantemente em lactentes e crianças jovens (KAWASAKI, 1967).

Em 1970, ocorreram 10 mortes de crianças japonesas com menos de dois anos de idade vítimas da doença de Kawasaki, revelando a face mais agressiva da doença (KUSHNER et al., 2008). Foram observados trombose de artéria coronária durante a necrópsia de uma criança com diagnóstico prévio desta doença (ROWLEY et al., 2005).

No Brasil, há dificuldade para notificação dos casos, pois as doenças infecciosas mais comuns causadas por bactérias, vírus, protozoários e helmintos apresentam quadro clínico similar ao período febril inicial da doença. Este obstáculo e a falta de conscientização sobre a doença e suas sequelas, interferem na confirmação do diagnóstico (ALMEIDA et al., 2010).

A maior incidência de doença de Kawasaki foi verificada em crianças de descendência asiática e japonesa, com incidência anual de aproximadamente 112 casos em 100.000 crianças com menos de cinco anos, seguida de afro-americanos (16,9/100.000 crianças) e hispânicos (11,1/100.000 crianças), e menos frequente em brancos (9,1/100.000 crianças) (HOLMAN, 2010; PARK et al., 2007). Parece ser mais prevalente em meninos do que meninas, com idade média de 2 a 3 anos e menores de 5 anos (NEENAM, 2013).

Os irmãos das crianças afetadas pela doença de Kawasaki possuem de 10 a 15 vezes maior chance de ter a doença que o restante da população (FUJITA et al., 1989). Estas observações sugerem que a susceptibilidade à doença pode ser influenciada por fatores genéticos e culturais (BINDER et al., 2014).

A baixa frequência da doença em crianças menores de três meses de idade está relacionada à proteção passiva oferecida por meio dos anticorpos maternos com a amamentação, enquanto a ausência em adultos sugere imunidade adquirida em longo prazo (NEEMAN, 2013).

A hipótese etiopatogênica mais aceita devido às características clínicas (doença febril autolimitada) e epidemiológicas (sazonalidade e caráter epidêmico) é a de que a doença de Kawasaki seja causada por agente infeccioso (WILLIAMS et al., 2013) que determina as alterações clínicas em indivíduos susceptíveis geneticamente (HOLMAN, 2010). Alguns estudos sugerem a via respiratória como porta de entrada para o patógeno suspeito para a doença, embora nenhum agente

infeccioso tenha sido etiológicamente associado com a doença (ROWLEY; SHULMAN, 2007; HUA et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013).

Poucos estudos descreveram uma possível associação da doença de Kawasaki com a infecção por Rotavírus. Um dos estudos encontrados, se não o primeiro publicado em 1983, descreveu sobre casos da doença de Kawasaki admitidos em três hospitais de Tóquio, dos quais se notou que o vírus Rotavírus estava presente em 74% dos pacientes com a doença versus 11% dos pacientes do grupo controle. No entanto, estes achados foram pouco investigados em estudos subsequentes (MATSUNO; UTAGAWA; SUGIURA, 1983).

A doença de Kawasaki também foi relacionada à infecção por Rotavírus e anasarca (acúmulo anormal de líquido no tecido celular subcutâneo), demonstrando a necessidade de considerar a doença em qualquer criança com febre que dure mais de cinco dias, sendo este sinal sozinho ou combinado com outras características clínicas (D'AURIA et al., 2014).

Outro estudo atual descreveu o caso de uma criança de cinco meses com doença de Kawasaki associada à infecção por Rotavírus e H1N1. Neste caso, ressalta-se a possibilidade do desencadeamento da resposta inflamatória por um agente infeccioso e a importância da suspeita desta doença em crianças menores de seis meses com quadro infeccioso de febre persistente, a fim de instaurar tratamento precoce e evitar graves sequelas cardíacas causadas pela doença (CARBONERO-CELIS et al., 2013).

Em 2014, um estudo identificou que as doenças infecciosas podem estar associadas a 48,1% dos casos da doença de Kawasaki, a exemplo de doenças causadas por bactérias (*Streptococcus* do Grupo A beta-hemolítico, *Haemophilus influenzae* e bactérias do gênero *Yersinia*) ou por vírus (Rotavírus, Parainfluenza, Echovirus e Herpes simples), confirmando que o agente infeccioso é um dos fatores mais importantes que induzem as alterações autoimunes nas crianças com doença de Kawasaki (JUGULETE et al., 2014).

Algumas teorias foram propostas no meio científico. Uma delas é a teoria do coronavírus humano presente em secreções respiratórias de oito crianças do total de 11 com doença de Kawasaki (grupo caso) e apenas em uma das 22 crianças sem a doença (grupo controle) (ESPER et al., 2005). Contudo, outros cinco estudos posteriores não encontraram relação entre a presença do coronavírus em amostras de tecido respiratório ou nasofaríngeo e a presença da doença de Kawasaki, o que

invalidou a possibilidade desse vírus ser o agente causal da doença (ROWLEY; SHULMAN, 2007).

Outra teoria é a da estimulação imunológica por superantígenos bacterianos tais como toxinas estafilocócicas e estreptocócicas (CASTRO; URBANO; COSTA, 2009) responsáveis por desencadear ativação imunológica exacerbada, com produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias em concentração excessiva, tais como: o fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 e 2, entre outras (ROWLEY; SHULMAN, 2007). Estes superantígenos apresentam ainda as funções de ativar as células natural killer e de acentuar a atividade de endotoxinas sobre o endotélio determinando a presença de vários sinais e sintomas da doença de Kawasaki (MATSUBARA; FUKAYA, 2007). No entanto, estudo multicêntrico não mostrou diferenças no isolamento de bactérias produtoras de superantígenos entre pacientes com doença de Kawasaki e o grupo controle febril (LEUNG, 2002).

Outros autores descreveram que os distúrbios gastrointestinais, a intuscepção e a doença de Kawasaki são complicações da infecção natural por Rotavírus (THAI et al., 2006; BARRON, 2002). O rotavírus poderia atuar como um superantígeno, levando a uma apresentação particularmente grave da doença de Kawasaki, entretanto, esta hipótese ainda não está confirmada (D'AURIA et al., 2009).

## **2.5 Manifestações clínicas da doença de Kawasaki**

A doença de Kawasaki manifesta-se por meio de uma variedade de sinais e sintomas, tais como febre, conjuntivite bilateral não exsudativa, eritema dos lábios e da mucosa bucal, mudanças nas extremidades (cianose), erupção cutânea, sintomas gastrointestinais e linfadenopatia (NEEMANN, 2013). Aneurisma da artéria coronária ou ectasia pode desenvolver-se em 20 a 25% dos adultos e das crianças não tratadas e o quadro pode evoluir para infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica e morte (ABRAMS et al., 2015).

Os sintomas gastrointestinais mais comuns da doença representam até um terço dos casos e são dor abdominal, náuseas e diarreia. O desenvolvimento de abdômen agudo cirúrgico é menos comum. Houve também relatos da vesícula biliar hidrópica (em até 15% dos casos da doença), obstrução intestinal e pseudo-obstrução, e mais raramente, pancreatite, apendicite, colite isquêmica e intuscepção (HUSSAIN; RUIZ, 2010).

A doença pode causar vasculite em vários órgãos, como pulmão, intestino, vesícula biliar, sistema nervoso central, entre outros sistemas; mas o comprometimento cardíaco é o mais significativo, com a formação de aneurismas coronarianos (CASTRO; URBANO; COSTA, 2009).

A apresentação clínica da doença é difusa ainda há falta de evidências suficientes para o diagnóstico, muitos dos sinais e sintomas podem ser atribuídos a outras doenças, o que pode atrasar o diagnóstico correto e o tratamento adequado (D'AURIA et al., 2009; CHO; CHOI; JUNG, 2010). O diagnóstico é essencialmente clínico e o tratamento medicamentoso logo que iniciado, conduz à melhora clínica e reduz os riscos de seqüela cardíaca e óbito (CASTRO; URBANO; COSTA, 2009).

Na ausência de teste diagnóstico específico ou achado clínico patognomônico (sinal ou sintoma específico de uma determinada doença) para a doença de Kawasaki, a *American Heart Association* (2005) estabeleceu critérios clínicos para facilitar o diagnóstico, descritos no Quadro 1.

**Quadro 1 - Critérios diagnósticos da doença de Kawasaki**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre por cinco dias ou mais</li> <li>• Conjuntivite não purulenta</li> <li>• Língua framboesiforme, eritema e edema de orofaringe, fissuras e eritema labial</li> <li>• Eritema e edema de mãos e pés com descamação periungueal</li> <li>• Exantema escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfico</li> <li>• Linfonomegalia cervical</li> </ul> |
|--|

Fonte: American Heart Association (2005)

A presença de febre persistente durante cinco dias ou mais, associada a quatro dos cinco critérios clínicos, fecha o diagnóstico da doença de Kawasaki. Não existem testes diagnósticos específicos para a doença, mas sim, achados laboratoriais característicos descritos no Quadro 2 (NEWBURGER et al., 2004).

Embora a doença de Kawasaki seja incomum, suas lesões e seqüelas nas artérias coronárias têm grande impacto nos cuidados de saúde pediátricos, devido às dilatações, aneurismas ou fístulas, especialmente em pacientes que não recebem tratamento mais adequado e imediato com imunoglobulina intravenosa e de ácido acetilsalicílico (ROYLE; BURGNER; CURTIS, 2005).

**Quadro 2 - Achados laboratoriais da doença de kawasaki**

- Leucocitose com neutrofilia e desvio para esquerda
- Anemia normocítica e normocrômica
- Elevação da velocidade de hemossedimentação
- Elevação da proteína C reativa
- Trombocitose
- Aumento moderado de transaminases
- Hipoalbuminemia
- Piúria estéril
- Líquor com pleocitose com predomínio de mononucleares
- Hiponatremia
- Líquido sinovial com leucocitose

Fonte: American Heart Association (2005)

**2.6 Tratamento da doença de Kawasaki**

Há vários estudos buscando elucidar mais detalhadamente a patogênese e, então encontrar terapêuticas mais direcionadas e medidas preventivas contra as sequelas cardíacas da doença de Kawasaki (CASTRO; URBANO; COSTA, 2009).

A prevalência de aneurismas coronarianos e mortalidade geral por esta doença são efetivamente reduzidas por meio do uso de ácido acetilsalicílico com imunoglobulina endovenosa. O ácido acetilsalicílico reduz o processo inflamatório, enquanto a gamaglobulina, derivada do sangue, reduz a dilatação dos vasos do coração, fazendo regredir aneurismas de pequeno e médio diâmetro (LUCA; YEUNG, 2012).

O tempo para início do tratamento é crucial para reduzir a doença arterial coronariana para 4% a 5% e a melhora prognóstica requer que seja iniciado antes do 10º dia de febre (SATOU; GIAMELLI; GEWITZ, 2007).

A importância do diagnóstico antecipado deve-se, essencialmente, aos benefícios da administração precoce de imunoglobulina e à prevenção do desenvolvimento das sequelas cardíacas (KIM et al., 2007) que se não tratadas, desenvolvem ectasia de artéria coronariana assintomática até aneurisma coronário que pode levar a trombose, infarto do miocárdio e morte súbita em 15 a 25% das crianças com doença de Kawasaki (BURNS et al., 2000). Sendo assim, quando o quadro agudo da doença se resolver, faz-se necessário seguimento atento e periódico dos pacientes, pois muitas complicações têm aparecimento tardio e podem tornar-se permanentes e fatais (ALVES et al., 2011).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Verificar a associação da doença de Kawasaki com o uso das vacinas Rotavírus em crianças.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Comparar a frequência da doença de Kawasaki de acordo com o tipo de vacina Rotavírus, etnia, sexo e idade da criança;
- Definir a qualidade da evidência dos dados produzidos nesta revisão.

## 4 RESULTADOS

Esta dissertação é apresentada no formato de artigo científico, elaborado conforme as recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Anexo A), submetido para publicação no periódico “*Vaccine*” (Anexo B).

**Title: Kawasaki disease associated with the rotavirus vaccine in children: a systematic review and meta-analysis**

### ABSTRACT

*Background:* The vaccine against the rotavirus is considered an effective measure in the prevention of gastroenteritis, reducing hospitalizations and mortality caused by the virus. However, its use may result in serious adverse effects, such as Kawasaki disease. The available evidence on this adverse effect has not yet been reported in the scientific literature. The objective of this study was to determine the association of Kawasaki disease with the use of rotavirus vaccine in children by conducting a systematic review and meta-analysis.

*Methods:* Data were collected from studies retrieved through searches of the following databases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, and others, with no constraints regarding language or year of publication. The outcomes measured were prevalence of Kawasaki disease associated with the vaccines and rate of discontinuation of the vaccination schedule. Two reviewers, independently, selected the studies and performed data extraction. The data were summarized by incidence of the disease per 100,000 vaccinated children and relative risk with 95% confidence interval. The meta-analysis of random effects was performed.

*Results:* A total of 804 articles were initially retrieved, 10 of which were subsequently included. An incidence of 24 cases of Kawasaki disease per 100,000 children vaccinated against the rotavirus (95%CI=11.98-48.26) we found. No difference was found between the vaccines in rate of adverse effects RR=1.55 (95%CI=0.41-5.93), whose incidence was classified as rare. The risk of developing Kawasaki disease in the group of children receiving the vaccines did not differ to the comparator group; however, the quality of evidence was low.



*Conclusions:* The monovalent and pentavalent vaccines are associated with a low incidence of developing Kawasaki disease; however, studies with large samples are needed to reinforce these findings.

## 1. Introduction

The rotavirus is the leading cause of severe diarrhea in infants and children worldwide, particularly in developing countries [1] representing one of the main causes of morbidity in young children globally [2]. The deaths caused by gastroenteritis due to infection by the rotavirus have been high in low-to-medium income Latin American countries [3] and Caribbean [4].

Two vaccines are recommended by the World Health Organization (WHO) for use against the rotavirus, referred to as the pentavalent vaccine and the monovalent vaccine, introduced into immunization programs of some countries from 2006 onwards [2].

In 2009, and again in 2013, the WHO recommended the introduction of one of these vaccines into all national immunization programs [5,6]. The vaccines are administered via the oral route in babies, in two doses for the monovalent vaccine and three for the pentavalent vaccine. The monovalent vaccine is administered at between the 6<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> week of life while the pentavalent vaccine is given between the 6<sup>th</sup> and 32<sup>nd</sup> week [7].

The most common adverse reactions associated with the use of the vaccine are cough, nasal discharge, diarrhea, irritability, loss of appetite, fever and vomiting [8]. However, its use can also cause serious adverse effects, such as intussusception (though the occurrence is extremely rare [9]) and Kawasaki disease [5].

Kawasaki disease was included as a serious adverse effect in the package insert of the pentavalent vaccine as stipulated by the Food and Drug Administration (FDA) on 2007, when a pre-licensure clinical trial revealed the presence of this effect in children after use of the vaccine [10].

Kawasaki disease is characterized by acute self-limiting inflammatory vasculitis, mainly affecting the coronary arteries, that predominantly occurs in children under five and in adolescents [11, 12]. It can occur in individuals of all races, but has a higher incidence rate in Asian and Japanese children [1], and appears to be more prevalent in boys than girls [12].

The disease presents a variety of signs and symptoms, such as persistent fever for longer than 5 days, non-exudative bilateral conjunctivitis, erythema of the lips and oral mucosa, swelling of the extremities, cutaneous eruption, gastrointestinal symptoms and lymphadenopathy. Aneurysm of the coronary artery or ectasia can develop in 20-25% of cases, along with other complications in untreated children, where the condition may evolve to myocardial infarction, ischemic heart disease and death [11].

Although most epidemiologic and immunologic evidence suggests that an infectious agent causes Kawasaki disease [13], this is not conclusive. The infectious agent implicated in the disease and the genetic characteristics of susceptible children have yet to be fully elucidated [14].

This study determined the association of Kawasaki disease with use of the rotavirus vaccine in children by conducting a systematic review and meta-analysis.

## **2. Methods**

### *2.1 Protocol and registration*

The systematic review was performed according to the recommendations specified in the Cochrane Manual of Interventionist Reviews and reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) declaration [15]. This protocol was registered on the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO: CRD4201604633, [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016046334](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016046334)).

### *2.2 Eligibility criteria*

#### *2.2.1 Study selection criteria*

Randomized clinical trials (RCT), quasi-randomized studies and observational studies (case report, ecological, case series, adverse event report study, cross-sectional study, case-control and cohort studies) with children up to the age of 32 weeks of age in use of any vaccine against rotavirus.

### *2.2.2 Exclusion criteria*

Abstracts published in congress not providing data on the incidence of the adverse effect were excluded.

## *2.3 Search for primary studies*

### *2.3.1 Electronic searches*

The following electronic databases were searched: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (via Ovid), EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Web of Science, Health Star (via Ovid), SCOPUS, Virtual Health Library (VHL), Clinical trial.gov and International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) up to 15<sup>th</sup> of December 2016; with no restrictions on language or date of publication.

### *2.3.2 Other search resources*

The references from the eligible studies, the systematic reviews on the rotavirus vaccine, and the package inserts by the vaccine manufacturers were reviewed to identify other eligible studies. The National Health Surveillance Agency in Brazil (ANVISA) and the National Brazilian Immunization Program were contacted by email via the individuals in charge to check for the existence of reports of Kawasaki disease associated with the vaccine. Information was requested for notifications of the disease as well as related signs and symptoms.

## *2.4 Search strategies*

The following MeSH descriptors and their combinations (entry terms) were used: Rotavirus Vaccines (or Vaccines, Rotavirus) and Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (or Kawasaki Syndrome or Lymph Node Syndrome or Mucocutaneous, or Kawasaki Disease) for the article search.

## *2.5 Outcomes assessed*

The primary outcome was the incidence of Kawasaki disease associated with the vaccines (number of cases of the disease/total number of children vaccinated for rotavirus). The secondary outcomes were relative risk or odds ratio of Kawasaki disease comparing rotavirus vaccine recipients with control group and the rate of discontinuation of the vaccination schedule.

The rate of adverse effects was expressed according to the following categories: very common  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), common  $\geq 1/100$  and  $<1/10$  ( $\geq 1\%$  and  $<10\%$ ), uncommon  $\geq 1/1000$  and  $<1/100$  ( $\geq 0.1\%$  and  $<1\%$ ), rare  $\geq 1/10,000$  and  $<1/1,000$  ( $\geq 0.01\%$  and  $<0.1\%$ ) and very rare  $<1/10,000$  ( $<0.01\%$ ) [16].

## 2.6 Study selection

Two reviewers (NGMS and CCB), working independently, selected the potentially relevant studies and applied the eligibility criteria. The full texts of all the potentially eligible articles were obtained and then the reviewers assessed the eligibility of each full article, and resolved any disagreements by consensus.

## 2.7 Data extraction

The data were extracted by the same reviewers (independently) using a data extraction form. In the case of articles published only as abstracts or those with key information missing, their respective authors were contacted to obtain the necessary information. Disagreements were again resolved by consensus and, when necessary, submitted to a third reviewer.

Information was collected according to the characteristics of the studies (objectives, study design, country where the study was conducted, type of vaccine, data collection period, and study data and conclusions) and the population (age, gender, description of groups, diagnostic method for Kawasaki's disease, losses to follow-up and/or reasons for not taking part in the study, when available).

Subgroup analyses were proposed for age, gender and race where applicable. The heterogeneity of the studies was determined using the  $\chi^2$  test and  $I^2$  statistic [17]. The following heterogeneity was considered: 0-25% (low heterogeneity); 50% (moderate heterogeneity); and 75% (high heterogeneity) [18].

## *2.8 Assessment of risk of bias*

The quality of the observational studies was determined using the tool described by Munn et al. [19]. This tool includes ten items for critical assessment of the methodological quality of prevalence studies. For each criterion, the study was attributed “yes” or “no” or “not applicable”. The total number of “yes” answers per study was tallied. The higher the number of “yes” means lower the risk of bias of the study. The risk of bias of clinical trials was that reported by the systematic review [5] that used the Cochrane risk of bias tool assessing the following criteria: sequence; allocation concealment; blinding of the patient, healthcare professionals, outcome assessors, data collectors and data analysts; incomplete outcome data; selective outcome reporting; and major baseline imbalance.

## *2.9 Data synthesis*

The random-effects meta-analysis was performed using the STATA software (version 14.2) [20]. Data were summarized according to incidence of the disease per 100,000 vaccinated children and relative risk (RR) with a 95% confidence interval (95%CI). When the meta-analysis was not suitable, a narrative summary of the studies was provided.

## *2.10 Quality of evidence*

The quality of evidence of the studies was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach [21]. In this approach, RCT start with high quality evidence, but can be assessed by one or more of the five categories of limitation of the studies: risk of bias, inconsistency, indirect measurement, imprecision and publication bias. Observational studies start with low quality evidence, which can increase according to the assessment of the categories.

### 3. Results

#### 3.1 Literature search results

A total of 804 articles were retrieved (43 duplicates). After analysis of titles and abstracts, 723 articles were excluded. Of the remaining 47 potential eligible articles, 10 publications (that include 11 studies) scientific articles were included and information on two studies was drawn from the package insert produced by the manufacturer of the pentavalent vaccine. The reasons for exclusion are described in Fig. 1. Up to December 2016, no Brazilian studies had been published or notifications reported in Brazil of Kawasaki disease associated with the use of the rotavirus. A search for articles in the references of the systematic review [5] led to the identification of a further three clinical trials [22-24] which were subsequently included in the study.

#### 3.2 Description of the studies

The characteristics and outcomes of the included studies are given in Table 1. This review included: one case report [1], three cohort studies [25, 26, 29], one cross-sectional study [27], adverse event reports [10, 28] and four RCT [22-24, 29].

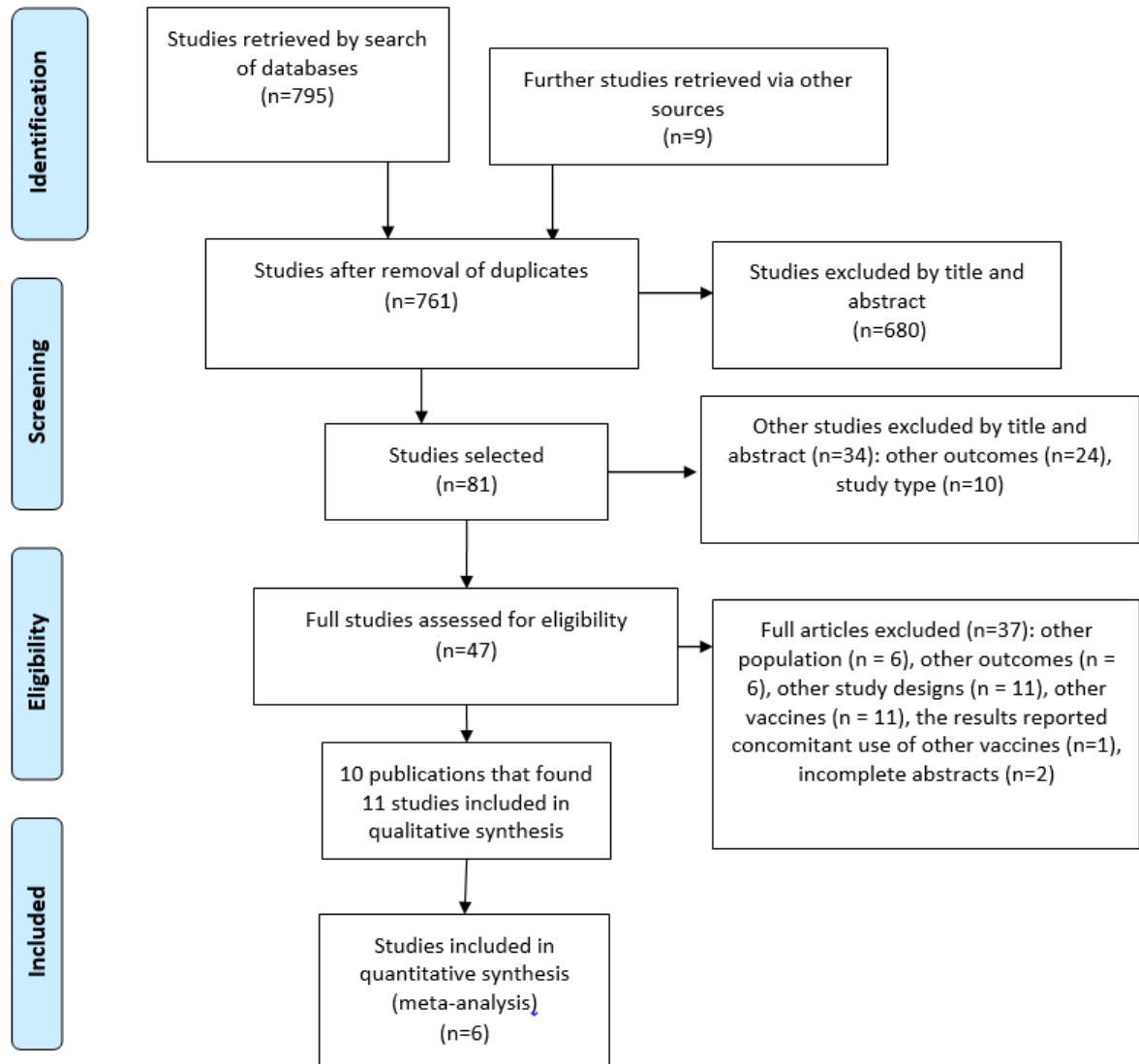
Only one study reported the use of the Lanzhou Lam Rotavirus vaccine [1]. This consisted of a clinical case report of a 20-month-old Chinese child with Kawasaki disease after use of the rotavirus vaccine concomitantly with the Hepatitis A vaccine. According to the authors, the rotavirus vaccine may have played a key role in the development of the disease, since no reports exist of the disease following use of the hepatitis A vaccine. However, the authors concluded that no causal relationship between the effect and the vaccine could be established based on this single case.

**Table 1 - Characteristics of the studies and outcomes found in children vaccinated against the rotavirus**

Author (year)	Study Design	Data collection period	Country	Vaccines	Diagnostic methods of KD	Number of KD cases	Total (N of children vaccinated)	Total of children with AE)	OR or RR (95%CI)
Yin et al. (2015) [1]	Case report	2015	China	LLR	NR	1	NR	NR	NR
Loughlin et al. (2012) [27]	Cohort	2006 to 2007	USA	RV5	ICD	3	85,150	NR	RR=0.4 (0.01–8.47)
Belongia et al. (2010) [28]	Cohort	2006 to 2008	USA	RV5	Medical record	NR	207,621	NR	OR=0.28 (0.07-1.09)
Oberle et al. (2010) [29]	Cross-sectional	2001 to 2009	Germany	RV5	Medical record	4	NR	1.088	OR=3.1 (1.1-9.1)
Information from insert (Phase III trial) [31]	RCT	NR	NR	RV5	NR	5	36,160	NR	RR=4.9 (0.6-239.1)
Information from insert (Phase IV study) [31]	Cohort	NR	NR	RV5	NR	1	17,433	NR	RR=0.7 (0.01-55.56)
Hua et al. (2009) [12]	Adverse event reports	1990 to 2007	USA	RV5	Medical records	16	NR	239,535	NR
Phua et al. (2009) [24]	RCT	2003 to 2005	Hong Kong, Singapore and Taiwan	RV1	NR	1	4,272	NR	RR=2.9 (0.12-72.83)
Geier et al. (2008) [30]	Adverse event reports	2006 to 2007	USA	RV5	NR	16	NR	1,526	NR
Phua et al. (2005) [25]	RCT	2001 to 2003	Singapore	RV1	NR	2	1,811	NR	RR=1.8 (0.09-37.53)
Salinas et al. (2005) [26]	RCT	2001 to 2003	Brazil, Mexico and Venezuela	RV1	NR	1	1,618	NR	RR=1.0 (0.04-24.44)

USA: United States of America. KD: Kawasaki Disease. AE: Adverse Effect. OR: Odds ratio RR: Relative Risk. 95%CI: 95% confidence interval. NR: Not Reported. RV1: monovalent vaccine. RV5: pentavalent vaccine. ICD: International Classification of Disease. LLR: Lanzhou Lamb rotavirus. RCT: Randomized Clinical Trial.

**Figure 1 - Study's selection process**



The cohort study conducted in the United States identified post-marketing adverse effects after routine use of the pentavalent vaccine held in an electronic database. Of the 85,150 children received the rotavirus vaccine (210,000 doses), there is 3 cases of Kawasaki disease occurred in the intervention group and 1 in the control group (recipients of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine), but only 1 case was confirmed to occur within 30 days of vaccination. The authors demonstrated that there was no increased risk of developing the disease associated with use of the vaccine [25].

Another cohort study assessed the risk of intussusception and other adverse events in the United States using VAERS data among children aged 4-48 weeks of age who received the pentavalent vaccine (intervention group) compared to exposed



group. There is no association of developing Kawasaki disease due to use of the pentavalent vaccine (Odds Ratio=0.28 95%CI=0.07-1.09) [28].

A cross-sectional study assessed the cases of Kawasaki on the database of the Paul Ehrlich Institute in Germany, associated with the use of monovalent and pentavalent vaccines for the period spanning from 2001 to 2010. Four cases of the disease were reported between 2008 and 2009 from a total of 1,088 adverse events associated with the use of the pentavalent vaccine in children aged 2-5 months. The adverse event occurred in three children after the second dose, and in one after the first dose, of the pentavalent vaccine. The cited study was the only investigation that reported the day on which the effect occurred (average of 6.3 days after vaccination). Three children were in use of another vaccine concomitantly [27].

An adverse event reports study assessed the data on adverse events associated with the pentavalent vaccine, also obtained from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). A total of 1,526 adverse events were associated with the pentavalent vaccine, where 16 children were found to have Kawasaki disease, five of which used the pentavalent vaccine only [26].

Another study also searched the VAERS information to identify Kawasaki disease in children following use of vaccines with licensure in the United States. The authors identified a total of 239,535 events, including 107 Kawasaki disease, 16 of which were following the use of the pentavalent vaccine. The study did not specify the number of pentavalent vaccines administered [10].

The package of the pentavalent vaccine described the results of two studies (phase III clinical trials – the Rotavirus Efficacy Safety Trial (REST) and a post-marketing study - phase IV). The clinical trial found five cases of Kawasaki disease in 36,160 vaccinated children and one case in 35,536 children who received a placebo after 42 days of use of the pentavalent vaccine. The cohort study compared the data on the disease in 17,433 children who received the pentavalent vaccine versus a control group of 12,339 that received diphtheria, tetanus and pertussis vaccine, revealing only one case Kawasaki disease within 30 days of vaccination [31].

The clinical trials found no association of the adverse effect with the monovalent vaccine. A clinical trial study reported one case of the disease in 4,272 children that received monovalent vaccine compared to zero cases in the placebo group (n=4,226 children) occurred within the 42 day follow-up window after receiving either placebo or pentavalent vaccine [22]. Another RCT observed two cases of

Kawasaki disease in 1,811 children vaccinated with the monovalent vaccine compared to zero cases in the placebo group (n=653 children) [23] and the last clinical trial found one case of Kawasaki disease in 1,618 vaccinated children compared to zero cases in the placebo group (n=537) [24].

### *3.3 Risk of bias of the studies*

The risk of bias of the observational studies is described in Table 2. The cohort studies had risk of bias due to not accounting for possible confounding factors and/or failure to perform subgroup analyses. The cross-sectional and adverse event reports studies had shortcomings for a larger number of assessed criteria that included the problems observed in the cohort studies plus those of data analysis with problems of underestimation of prevalence data for Kawasaki disease. It was not possible to assess risk of bias of the studies described in the pentavalent vaccine package insert because some information pertaining to these studies could not be accessed [29]. According to a systematic review [5], one of the clinical studies [22] fulfilled all the assessment criteria for risk of bias and therefore had minimum bias risk. Another clinical trial [24] had risk of bias for allocation and reporting of selective outcomes, whereas the study [23] had risk of bias for most of the criteria assessed.

### *3.4 Results of outcome evaluated*

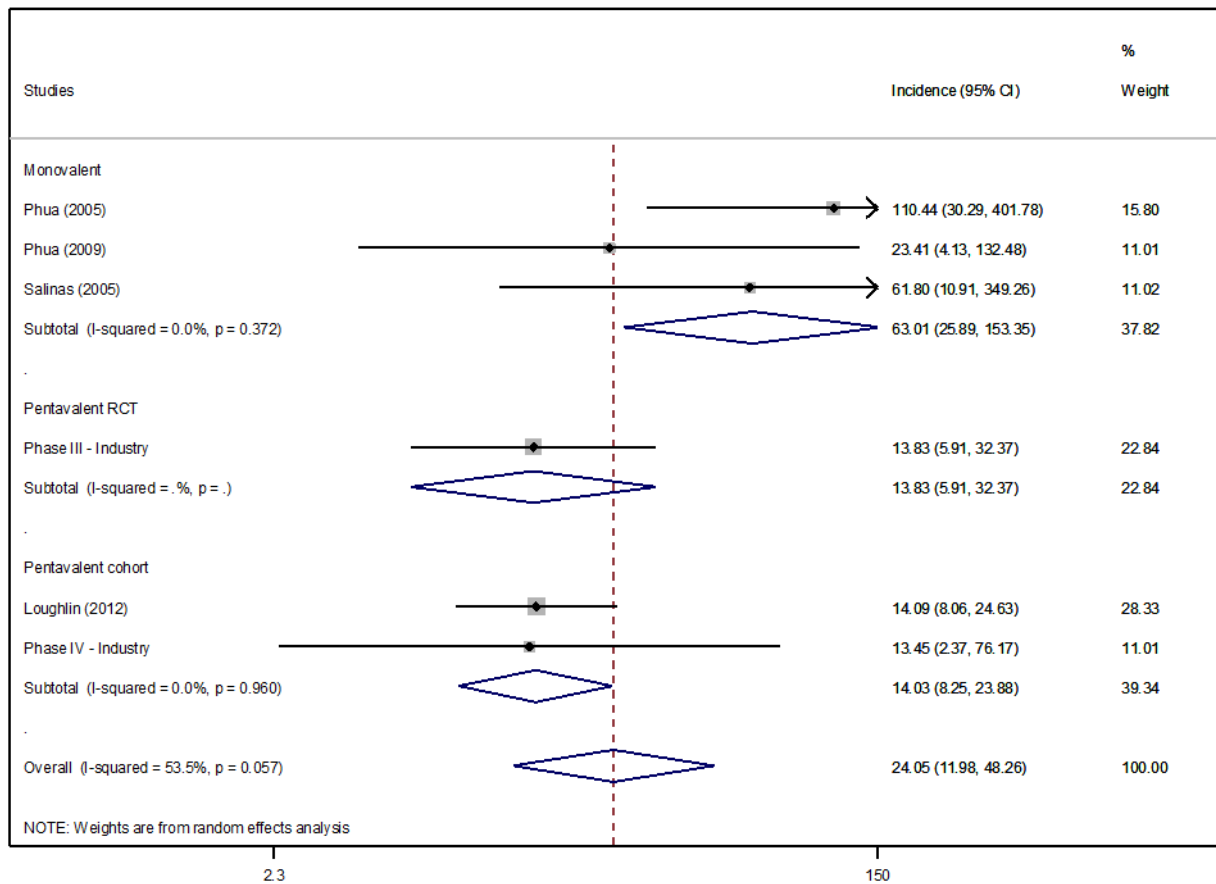
None of the studies reported the rate of discontinuation of the vaccination schedule. Some studies were not included in the meta-analysis because they failed to report data on the incidence of Kawasaki disease. Subgroup analyses were not carried out due to the absence of information in the eligible studies.

The meta-analysis revealed a low incidence of cases of Kawasaki disease with 24 cases per 100,000 vaccinated children for both vaccines (95%CI=11.98-48.26). No differences between vaccines were found for incidence of the adverse effect, which was classified as rare for both vaccines (Fig. 2).

**Table 2 - Risk of bias of observational studies according to criteria adopted by Munn et al. (2014)**

<b>Study author and year</b>	<b>Was the sample representative of the target population?</b>	<b>Were study participants recruited in an appropriate way?</b>	<b>Was the sample size adequate?</b>	<b>Were the study subjects and setting described in detail?</b>	<b>Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?</b>	<b>Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?</b>	<b>Was the condition measured reliably?</b>	<b>Was there appropriate statistical analysis?</b>	<b>Are all important confounding factors/subgroups/differences identified and accounted for?</b>	<b>Were subpopulation identified using objective criteria?</b>	<b>Total number of "yes"</b>
Loughlin et al. (2012) [27]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	No	No	7
Belongia et al. (2010) [28]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	No	No	6
Oberle (2010) [29]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	No	No	6
Hua et al. (2009) [12]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Not applicable	No	No	5
Geier et al. (2008) [30]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Not applicable	No	No	No	4

**Figure 2 - Incidence of Kawasaki disease (per 100,000 children) due to use of rotavirus Vaccines**



The risk of developing Kawasaki disease in the group of children receiving the vaccines did not differ to comparator group, since no statistical difference was founded. No heterogeneity was observed among the studies (Fig. 3). However, the quality of the evidence according to the GRADE criteria to this outcome was considered low to both the vaccines, due to the high risk of bias and imprecision in the results.

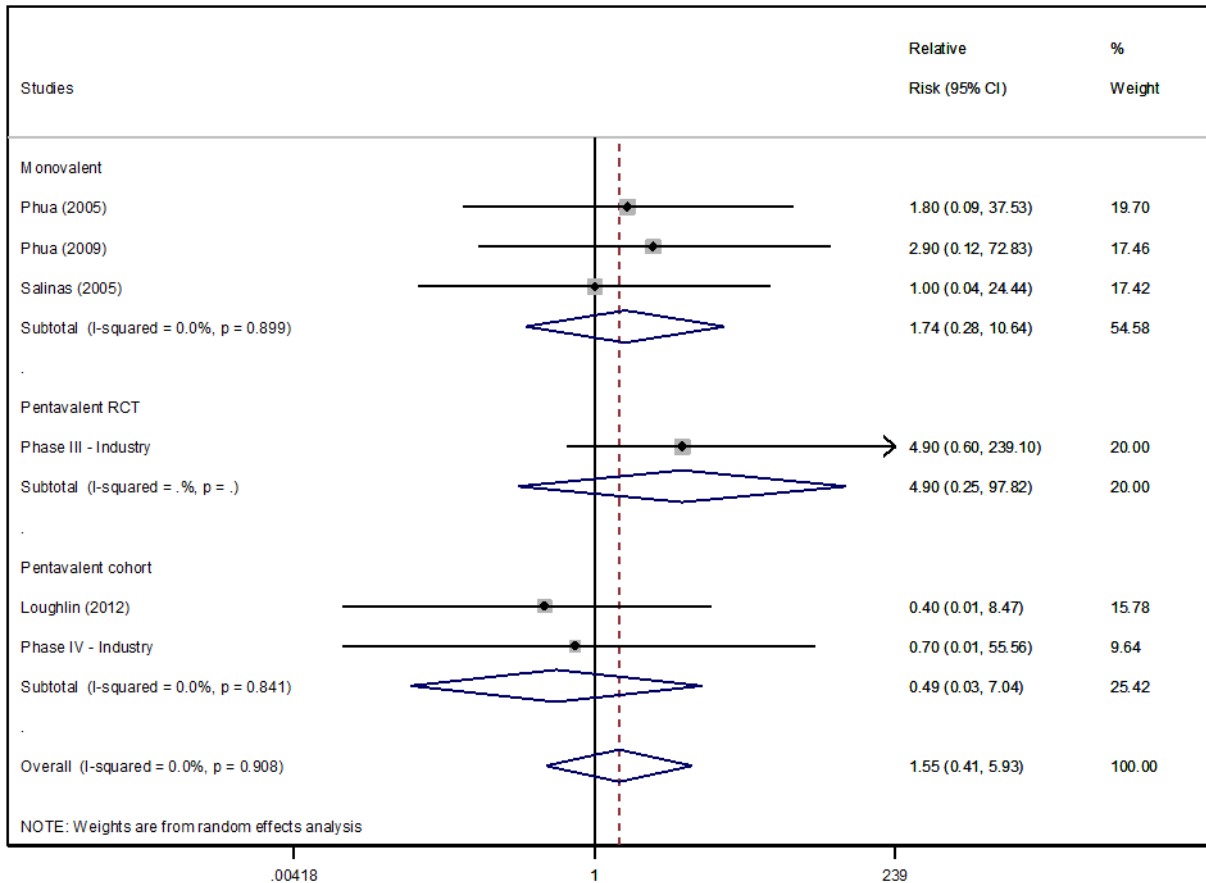
## 4. Discussion

### 4.1 Summary of findings and their interpretation with the available literature

The findings of this review showed that the occurrence of Kawasaki disease is rare (2.4 cases each 100.000 children) that received the monovalent or pentavalent vaccines. In addition, the risk of having the disease in the children receiving the

vaccines against the rotavirus did not differ to comparator (relative risk= 0.55 95%CI= 0.41-5.93).

**Figure 3 - Risk of developing Kawasaki disease due to use of rotavirus vaccines**



A total of 11 studies reporting the frequency of the Kawasaki disease were included, the majority of which were conducted in the United States and Asian countries. The studies reported information on both the monovalent and pentavalent vaccines, where only one case report was found on the Lanzhou Lam Rotavirus, marketed solely in China.

Most of the studies [10, 22-25, 27] concluded that there was no increased risk or causal relationship of the adverse effect with use of the vaccines. The remaining studies [10, 27, 28], and also the results found from studies described in the vaccine package by the manufacturer, reported the need for monitoring the use of these vaccines in order to gather further information on their safety.

The studies that involved the collection of information in databases were not included in the meta-analysis owing to the absence of data enabling the incidence of

the adverse effect to be determined. The authors of these studies highlighted some shortcomings in the collection of the information in the databases used. The difficulty establishing a causal relationship of between Kawasaki disease and the use of the vaccine stems, in part, from uncertainties regarding the information reported in the databases and from the concomitant use of the rotavirus vaccine with vaccines against diphtheria, tetanus and pertussis and/or pneumococcus [10, 27].

In addition, some studies failed to report how Kawasaki disease was diagnosed or reported, such as the studies based on data from the VAERS [10, 28]. These authors noted that the rates of notifications obtained by the system could not be interpreted as real, given possible under-reporting of the adverse effects, which in turn may have been largely due to difficulties confirming the disease diagnosis and to the way this is recorded on the systems.

The revision of the pentavalent vaccine package carried out in 2007, which included Kawasaki disease as a serious adverse effect, led to an increase in the number of notifications of the disease [10, 27, 30]. The study [10] noted a rise in the number of annual cases from 0.65 to 2.78 per 100,000 children less than 5 years of age followed for up to 30 days post vaccination, after amendment of the insert.

No subgroup analysis was performed because none of the studies included in the meta-analysis described the age, gender or race of the population studied. Some studies in the literature have reported higher incidence of the disease in children of Asian and Japanese ethnicity [31, 32]. However, the genetic characteristics of those children susceptible remain only partially elucidated [14].

#### *4.2 Assessment of study validity: limitations and strengths*

The difficulty in the description of the information registered on the systems/databases reported by the studies and the inherent underreporting of data on these databases. However, this limitation occurred mainly in cross-sectional and adverse event reports studies, which were not included in the meta-analysis. Measurement bias was also observed, owing to problems concerning method of disease diagnosis, which was not reported by some of the studies. This could be explicated, in part, due to difficulties in studying Kawasaki disease, given the lack of a standard case definition as well as insufficient knowledge of etiology.

Despite the broad search of scientific articles in several different databases and exhaustive attempts to obtain the missing information for some of the selected studies, few studies contained all the information required; as exemplified for some information from clinical trials provided by the systematic review [5] and of the absence of details in studies described in the medication insert which hampered the analysis of bias risk. This showed too that the literature is scarce in observational studies that assessed the incidence and causality this adverse effect.

Notwithstanding, this systematic review and meta-analysis pooled the incidence of Kawasaki disease due to use of the rotavirus vaccine. The results exhibited no heterogeneity across studies, partly due to the high number of participants. Moreover, the method employed in this study was rigorous with explicit eligibility criteria and a broad search and the assessment of the quality of evidence was based on an independent assessment of bias risk, imprecision, consistency, indirect measures and publication bias.

#### *4.3 Clinical implications and future perspectives*

The results of the present study suggest that the association of Kawasaki disease with the use of monovalent and pentavalent vaccines was negative. However, these results should be interpreted with caution due to low quality of the evidence of the studies included in meta-analysis.

This information underscores the importance of the use of vaccines, in view of the risks of contamination by the rotavirus in children under five years and the efficacy of these in preventing the infection [33-35]. However, the literature studied highlights the need for notification of adverse effects related to the vaccines in order to ensure continuous monitoring of these and other possible effects associated with the vaccines.

Although of the results indicate low incidence of Kawasaki disease in children that used the rotavirus vaccines, it is important that health professionals and society at large report these and other adverse effects associated with the vaccines, rendering notification common practice, thereby contributing to the monitoring of safety data on the use of vaccines.

## 5. Conclusions

The results of the present study indicate that the monovalent and pentavalent vaccines are associated with a low incidence of developing Kawasaki disease; however, more studies with large samples are needed to reinforce these findings.

## 6. Conflict of interest disclosures

The authors declare no conflict of interest.

## References

- [1] Yin S, Liubao P, Chongqing T, Xiaomint W. The first case of Kawasaki disease in a 20-month old baby following immunization with rotavirus vaccine and hepatitis A vaccine in China: A case report. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(11): 2740–2743.
- [2] Uhlig U, Kostev K, Schuster V, Koletzko S, Uhlig HH. Impact of rotavirus vaccination in Germany: Rotavirus surveillance, hospitalization, side effects and comparison of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11): e299-304.
- [3] Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365(9465):1147-52.
- [4] Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AE, Glujovsky D, Aruj PK, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2011; 21: 89–109.
- [5] Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2).
- [6] World Health Organization. Safety profile of a novel live attenuated rotavirus vaccine. *WER* 2014; 89: 326–7.
- [7] World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *WER* 2009; 84: 533–40.
- [8] Bravo L, Chitraka A, Liu A, Choudhury J, Kumar K, Berezo L, et al. Reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine, Rotarix™ in The Philippines, Sri Lanka, and India: a post-marketing surveillance study. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(8): 2276-83.
- [9] Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134(2): 325-37.



- [10] Hua W, Izurieta HS, Slade B, Belay ED, Haber P, Tiernan R. Kawasaki disease after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system 1990-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(11): 943-7.
- [11] Abrams JY, Weintraub ES, Baggsb JM, Schonbergera NLMB, Leec GM, Kleind NP, et al. Childhood vaccines and Kawasaki disease, *Vaccine Safety Datalink 1996-2006*. *Vaccine* 2015; 33: 382–387.
- [12] Neemann K. Kawasaki Disease and Sudden Infant Death Syndrome. In: Chatterjee A. *Any Connection to Vaccination? Vaccinophobia and Vaccine Controversies of the 21st Century*. Omaha, NE, USA: Springer Science Business Media New York, 2013.
- [14] Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome *J Infect* 2013; 67(1): 1-10.
- [15] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
- [16] Meyboom RHB, Egberts ACG. Comparing therapeutic benefit and risk. *Thérapie* 1999; 54(1): 29-34.
- [17] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, Cambridge 2002; 21(11): 1539–58.
- [18] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses *BMJ* 2003; 327(7414): 557-60.
- [19] Munn Z, Moola S, Riitano D, Karolina Lisy. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag* 2014; 3(3): 123–128.
- [20] Montori V, Ioannidis J, Cook DJ. Advanced topics in systematic reviews. Fixed-effects and random-effects models. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, editors. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. McGraw-Hill, 2008.
- [21] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al. GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol* 201; 64(12): 1294-302.
- [22] Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine* 2009; 27: 5936–41.
- [23] Phua KB, Quak SH, Lee WB, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis* 2005; 192: S6–16.

- [24] Salinas B, Pérez-Schael I, Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-16.
- [25] Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, Wang FT, Wong J, Seeger JD. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 292–296.
- [26] Belongia EA, Irving SA, Shui IM, Kulldorff M, Lewis E, Yin R, et al. Real-time surveillance to assess risk of intussusception and other adverse events after pentavalent, bovine-derived rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1-5.
- [27] Oberle D, Pönisch K, Weißer B, Keller-Stanislawski, Mentzer D. Schutzimpfung gegen Rotavirusgastroenteritis. Assoziation mit dem Kawasaki-Syndrom?. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2010; 158(12): 1253–1260.
- [28] Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. RotaTeq vaccine adverse events and policy considerations. *Med Sci Monit* 2008; 14: 9–16.
- [29] U.S. Food & Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action. From: Rosemary Tiernan, MD, MPH Chair of the Review Committee BLA: Merck, Sharp and Dohme Corporation; 2011 8 April. Proprietary Name/ Established Name: RotaTeq® (rotavirus vaccine, live, oral, pentavalent) available: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM251776.pdf> 07.02.2017
- [30] Hua W, Tiernan R, Steffey A, et al. Postmarketing safety review for rotarix1: Data from the vaccine adverse event reporting system (VAERS), April 2008-October 2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: S326–S7.
- [31] Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:483–488.
- [32] Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int* 2011; 53: 36–39.
- [33] Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2016; 5: 83.
- [34] Kollaritsch H, Kundi M, Giaquinto C, Paulke-Korinek M. Rotavirus vaccines: a story of success. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(8): 735-43.
- [35] Tate JE, Parashar UD. Rotavirus vaccines in routine use. *Clin Infect Dis* 2014; 59(9): 1291-301.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou o risco da doença de Kawasaki em crianças de pouca idade vacinadas contra o Rotavírus. Observou-se que há poucos estudos sobre o tema e os estudos incluídos se referiram as vacinas monovalente e pentavalente contra o vírus Rotavírus.

A maioria dos estudos transversais apresentou dificuldade no registro das informações nos bancos de dados e a subnotificação dos efeitos adversos nestas bases, mas não foram incluídos na metanálise devido à ausência de informações a respeito da incidência da doença de Kawasaki.

Os resultados indicaram que as vacinas possuem baixo risco de desenvolver a doença de Kawasaki. O risco de desenvolver a doença de Kawasaki no grupo de crianças que tomou as vacinas não foi diferente em relação às crianças que não fizeram uso das mesmas, porém, a qualidade da evidência da informação disponível na literatura foi baixa.

A notificação dos efeitos adversos deve ser uma prática contínua, a fim de monitorar estes e outros possíveis efeitos associados ao uso das vacinas Rotavírus e então, informar a população e os tomadores de decisão a respeito da segurança no seu uso. Além disso, mais estudos com amostras maiores são necessários para reforçar estes achados.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, J. Y. et al. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. **Vaccine**, v. 33, n. 2, p. 382–387, 2015.

ALMEIDA, R. G. et al. Perfil da doença de Kawasaki em crianças encaminhadas para dois serviços de reumatologia pediátrica do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira Reumatologia**, v.50, n.5, p. 529-38, 2010.

ALVES, N. R. M. et al. Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 299-305, 2011.

ARONSON, J. K.; SMITH, D. G. G. Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

BARRON, K. S. Kawasaki disease: etiology, pathogenesis, and treatment. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v.69, n. 2, p. 69-78, 2002.

BEXSERO: vacina adsorvida meningocócica B, **GSK**, 2016. Bula. (Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/06/2016).

BINDER, E. et al. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. **Pediatric Rheumatology**, Austria, v. 12, n. 37, p.1-6, 2014.

BORGES, A. M. T. et al. Monitoring the circulation of rotavirus among children after the introduction of the Rotarix™ vaccine in Goiânia, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Brasil, v.106, n.4, p. 499-501, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informe técnico sobre a doença diarreica por rotavírus. Vigilância epidemiológica e prevenção pela via oral com a Vacina de rotavírus. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 2, p. 355-358, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2008: 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil**. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. Brasília, 2014.

BRAVO, L. et al. Reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, n. 8, p. 2276-2283, 2014.

- BRYCE, J et al. WHO estimates of the causes of death in children. **Lancet**, v. 365, n. 9465, p. 1147-1152, 2005.
- BURNS, J. C. et al. Kawasaki Disease: A brief history. **Pediatrics**, v.106, p. 27, 2000. Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27>. (Acesso em: 27 julho 2016).
- CARBONERO-CELIS, M. J. et al. Incomplete Kawasaki disease concomitant with influenza A H1N1 virus and rotavirus coinfection. **Cartas al Director/ Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 31, n.2, p.123–126, 2013.
- CARVALHO-COSTA, F. A. et al. Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005-2009. **The Journal Infectious Diseases**, v. 30, n.1, p. 35-41, 2011.
- CASTRO, P. A.; URBANO, L. M. F; COSTA, I. M. C. Doença de Kawasaki: Kawasaki disease. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.84, n.4, p. 317-331, 2009.
- CHO, M.; CHOI, Y.; JUNG, W. Affects of “age at diagnosis” on coronary artery lesions in patients with incomplete Kawasaki disease. **Korean Circulation Journal**, v. 40, p. 283-287, 2010.
- CLARK, H. F.; OFFIT, P. A.; PARASHAR, U. D. Rotavirus vaccines. **Vacines**, Edinburgh, v.6, n. 1, p. 669-687, 2013.
- COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Working Group on vaccine pharmacovigilance: definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance**. Geneva, 2012.
- D'AURIA, E. et al. Case of Kawasaki disease with anasarca and concomitant rotavirus infection. **BMJ Case Reports**, v. 10, p. 1-7, 2009.
- DENNEHY, P.H. Rotavirus vaccines: an overview. **Clinical Microbiology Reviews**, v.21, n.1, p. 198-208, 2008.
- ESPER, F. et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki Disease. **The Journal Infectious Diseases**, v. 191, p. 499–502, 2005.
- FU, C. et al. Effectiveness of the Lanzhou lamb rotavirus vaccine against gastroenteritis among children. **Vaccine**, v. 31, p. 154-158, 2012.
- FUJITA, R. et al. Confirmation of linkage of Friedreich ataxia to chromosome 9 and identification of a new closely linked marker. **Genomics**, v.4, n.1, p. 110-111, 1989.
- HUA, W. et al. Kawasaki disease after vaccination - Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System 1990–2007. **The Pediatric Infectious Disease Journal** , v. 28, n.11, p. 943-7, 2009.

HUNTER, D. J.; FELSON, D. T. Osteoarthritis. **British Medical Journal**, v.18, n.332, p.639-642, 2006.

HUSSAIN, R. N.; RUIZ, G. Kawasaki Disease presenting with intussusception: a case report. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 36, n. 7, p. 1-3, 2010.

JIANG J. et al. Childhood intussusception: a literature review. **PLoS One**, v.8, n.7, p.1-14 , 2013.

JUGULETE, G. et al. Trigger Infections Associated with Pediatric Kawasaki Disease. **Journal of Clinical Immunology**, v. 34, n. 2, p. S492, 2014.

KAWASAKI, T. Infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with specific desquamation of the fingers and toes. Clinical observation of 50 cases. **Japanese Journal of Allergology**, v. 16, p. 178–222, 1967.

KIM, T. et al. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. **European Journal of Pediatrics**, v. 166, p. 421-425, 2007.

KOLLARITSCH, H. et al. Rotavirus vaccines: a story of success. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n.8, p. 735-43, 2015.

KUSHNER, H.I. et al. The Two Emergences of Kawasaki Syndrome and the Implications for the Developing World. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 27, n. 5, p. 377-83, 2008.

LANZIERI, T.M. et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998- 2007. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, p. 673-5, 2010.

LEUNG, D.Y. et al. Prevalence of superantigen secreting bacteria in patients with Kawasaki Disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 140, p. 742–6, 2002.

LINHARES, A. C. et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 21, n. 2, p. 89-109, 2011.

LINHARES, A. C.; OLIVEIRA, C. S., BATISTA, N. A. Reanálise da vacina tetravalente (RRV-TV) no contexto da prevenção das gastroenterites por rotavírus. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n.1, p. 173-179, 2010.

LUCA, N. J. C., YEUNG, R. S. M. Epidemiology and management of Kawasaki Disease. **Drugs**, v. 72, n.8, p. 1029-1038, 2012.

LUCHS, A. et al. Rotavirus genotypes circulating in Brazil, 2007-2012: implications for the vaccine program. **Revista do Instituto Médico Tropical de São Paulo**, v.57, n.4, p.305-313, 2015.

LUCHS, A.; TIMENETSKY, M. C. S. T. Gastroenterite por rotavírus do grupo A: era pós-vacinal, genótipos e transmissão zoonótica/ Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. **Einstein**, v.14, n.2, p.278-87, 2016.

MAGLIONE, M. A. et al. Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a Systematic review. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 1-15, 2014.

MATSUBARA, K.; FUKAYA, T. The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. **Current Opinion Infectious Diseases**, v. 20, n.2, p. 298-303, 2007.

MATSUNO, S.; UTAGAWA, E.; SUGIURA, A. Association of rotavirus infection with Kawasaki syndrome. **The Journal Infectious Disease**, v. 148, n. 1, p. 177, 1983.

MATTHIJNSSENS, J. et al. Molecular and biological characterization of the 5 humanbovine rotavirus (WC3)-based reassortant strains of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. **Virology**, v.403, n.2, p. 111-127, 2010.

MURPHY, T. V. et al. Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. **The New England Journal of Medicine**, v.344, p. 564-572, 2001.

NAGHAVI, M. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117-171, 2015.

NEEMANN, K. Kawasaki Disease and sudden infant death Syndrome: any connection to vaccination?. In: \_\_\_\_\_; CHATTERJEE, A. (Org.). **Vaccinophobia and Vaccine Controversies of the 21st Century**. Omaha, NE, USA: Springer Science+Business Media New York, 2013.

NEUBURGER, J.W. et al. Diagnosis, Treatment, and Long- Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. **Pediatrics**, v.114, p. 1708-33, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, 2011.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Red Panamericana de Armonizacion de Reglamentacion Farmaceutica. **Buenas practicas de farmacovigilancia para las Américas**, 2008

PARASHAR, U. D.; HUMMELMAN, M. G.; MILLER, A. M. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. **Emerging Infectious Diseases Journal**, v. 9, p. 565-72, 2003.

PARASHAR, U. D.; NELSON, E. A.; KANG, G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. . **BMJ Case Reports**, v. 347, p. 7204- , 2013.

PAREZ, N. et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. **The Lancet Infectious Disease**, v. 14, p. 416-425, 2014.

PATEL, M.M. et al. Intussusception risk and health benefits of Rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. **The new england journal of medicine**. v. 364, n. 24, 2011.

PRINCIPI, N.; RIGANTE, D.; ESPOSITO, S. The role of infection in Kawasaki syndrome. **Journal of Infection**, v. 67, p.1-10, 2013.

ROWLEY, A. H. et al. Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease. **The Journal of Immunology**, v. 175, n. 12, p. 8386–8391, 2005.

ROWLEY, A. H.; SHULMAN, S. T. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 19, p. 71-74, 2007.

ROYLE, J.; BURGNER, D.; CURTIS, N.; The diagnosis and management of Kawasaki disease. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 41, p. 87-93, 2005.

SANFORD, C. et al. A universal infant rotavirus vaccine program in two delivery models: effectiveness and adverse events following immunization. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 4, p. 870-874, 2015.

SATOU, G. M., GIAMELLI, J.; GEWITZ, M. H. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications. **Cardiology Review**, v.15, p. 163-169, 2007.

SOARES-WEISER, K. et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 14, n. 11, p.568-754, 2012.

TAI, J.H.; CURNS, A.T.; PARASHAR, U.D. Rotavirus vaccination and intussusception: can we decrease temporally associated background cases of intussusception by restricting the vaccination schedule. **Pediatrics**, v. 118, p. 258-64, 2006.

TATE, J. E.; PARASHAR, U. D. Rotavirus vaccines in routine use. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, p. 1291-1301, 2014.

TREDWELL, T. A. et al. Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 21, p. 976-978, 2002.

UHLIG, U. et al. Impact of rotavirus vaccination in Germany: Rotavirus surveillance, hospitalization, side effects and comparison of vaccines. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Oxford, v.33, n.11, p. 299-304, 2014.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rotavirus vaccines: an update. **The Weekly Epidemiological Record**, v. 84, p. 533–540, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rotavirus vaccines WHO Position Paper: January 2013 – Recommendations. **Vaccine**, v. 31, p. 6170–617, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety profile of a novel live attenuated rotavirus vaccine. **The Weekly Epidemiological Record**, v. 89, p. 326-327, 2014.

YIN, S.; LIUBAO, P.; CHONGGING; WAN XIAOMIN, T. The first case of Kawasaki disease in a 20-month old baby following immunization with rotavirus vaccine and hepatitis A vaccine in China: A case report. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, China, v. 9, n.11, p 1-4, 2015.

## ANEXO A - ORIENTAÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÕES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SOROCABA

### Orientações para apresentação de dissertações do Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba

As dissertações de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso) poderão ser apresentadas em dois formatos: o tradicional ou em formato de artigo(s) científico(s). Os trabalhos de investigação que possam resultar em patentes poderão ser apresentados na forma convencional, a critério do grupo de pesquisadores envolvidos, reservadas as particularidades exigidas em relação ao sigilo.

O formato tradicional segue o padrão descrito nas normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba.

As dissertações entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos um artigo em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

A dissertação no formato de artigo(s) científico(s) deverá possuir os elementos apresentados no Quadro 1.

#### **Quadro 1 - Elementos para a construção da dissertação no formato de artigo(s) científico(s).**

<b>Elementos pré-textuais</b>	<i>1. Folha de rosto</i>
	<i>2. Errata (Opcional)</i>
	<i>3. Folha de aprovação</i>
	<i>4. Dedicatória (Opcional)</i>
	<i>5. Agradecimentos (Opcional)</i>
	<i>6. Epígrafe (Opcional)</i>
	<i>7. Resumo na língua vernácula</i>
	<i>8. Resumo em inglês (Abstract)</i>
	<i>9. Lista de abreviaturas e siglas; lista de tabelas e lista de símbolos (opcionais).</i>
	<i>Estas listas não devem conter as informações apresentadas nos artigos</i>
	<i>científicos.</i>

	<i>10. Sumário</i>
<b>Elementos textuais</b>	<i>11. Introdução ou apresentação: trata-se da parte inicial do texto com formulação clara e simples do tema investigado, constando a delimitação do assunto tratado, sua relevância e justificativa.</i>
	<i>12. Revisão de literatura: quando a revisão de literatura for concebida como artigo de revisão, este item deverá ser incluído no item resultado(s).</i>
	<i>13. Objetivos: geral e específico</i>
	<i>14. Material e Métodos (opcional). Quando parte dos resultados não for apresentada no formato de artigo, este item deverá ser incluído após os objetivos específicos. Quando o autor quiser apresentar o(s) método(s) de forma mais detalhada do que no artigo, este item pode também ser apresentado em separado.</i>
	<i>15. Resultados (pode ser apresentado no formato de artigos): deve(m) ser inserida(s) a(s) cópia(s) de artigo(s) derivado(s) da dissertação, previamente publicados, submetidos ou não para publicação em revistas científicas. Sugere-se que cada artigo seja antecedido de uma breve apresentação seguida dos elementos de identificação do artigo (autores, título, revista de publicação, volume, páginas). Os artigos anexados poderão ser apresentados nos formatos exigidos pelas revistas, as quais os artigos foram publicados e/ou submetidos. Parte dos resultados pode ser apresentada em separado dos artigos, quando conveniente.</i>
	<i>16. Discussão (opcional): O autor pode ampliar a discussão dos resultados, quando conveniente.</i>
	<i>17. Conclusão ou Considerações finais: esta parte deverá conter a conclusão do trabalho ou as considerações do autor sobre os resultados alcançados frente aos objetivos propostos.</i>
<b>Elementos pós-textuais</b>	<i>18. Referências: Devem seguir as normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba.</i>
	<i>Não devem ser inseridas as referências apresentadas nos artigos.</i>
	<i>19. Apêndices (Opcional)</i>
	<i>20. Anexos (Opcional)</i>

## ANEXO B - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

08/02/2017

Thank you for your submission to Vaccine - Cristiane De Cassia Bergamaschi Motta

### Thank you for your submission to Vaccine

Vaccine <eesserver@eesmail.elsevier.com>

qua 08/02/2017 16:49

Para:Cristiane De Cassia Bergamaschi Motta <cristiane.motta@prof.uniso.br>:

Dear Dr. Bergamaschi,

Thank you for sending your manuscript Kawasaki disease associated with the rotavirus vaccine in children: a systematic review and meta-analysis for consideration to Vaccine. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

We publicly share the average editorial times for Vaccine to give you an indication of when you can expect to receive the Editor's decision. These can be viewed here: [http://journalinsights.elsevier.com/journals/0264-410X/review\\_speed](http://journalinsights.elsevier.com/journals/0264-410X/review_speed)

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Elsevier Editorial System (EES).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EES will be "With Editor".
2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Vaccine, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/160/p/8045/](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160/p/8045/)

How can I track the progress of my submission?

You can track the status of your submission at any time at <http://ees.elsevier.com/JVAC>

Once there, simply:

1. Enter your username: Your username is: cristiane.motta@prof.uniso.br

If you need to retrieve password details, please go to: [http://ees.elsevier.com/JVAC/automail\\_query.asp](http://ees.elsevier.com/JVAC/automail_query.asp)

2. Click on [Author Login]. This will take you to the Author Main Menu
3. Click on [Submissions Being Processed]

Many thanks again for your interest in Vaccine.

Kind regards,

Dr.Gregory Poland

If you require further assistance, you are welcome to contact our Researcher Support team 24/7 by live chat and email or 24/5 by phone: <http://support.elsevier.com>

## APÊNDICE A - CHECK LIST DO ARTIGO DE ACORDO COM O PRISMA

Seção/ tópico	N.	Item do checklist	Relatado na pág n.
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	23
<b>ABSTRACT</b>			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	23
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	24
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	25
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	25
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	25
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	26
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	26
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	26
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	26
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	27
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	28
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	28
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.	28
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação,	28

Seção/ tópico	N.	Item do checklist	Relatado na pág n.
		relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	28
<b>RESULTADOS</b>			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	29
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	29, 31
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	34
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	35, 36
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	30, 33
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	34
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	35
<b>DISCUSSÃO</b>			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	35-37
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).	38
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	39
<b>FINANCIAMENTO</b>			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	39

## **APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS DIFERENTES BASES DE DADOS**

### **MEDLINE**

- #1 Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (4985)
- #2 Kawasaki Syndrome.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (5000)
  
- #3 Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (4947)
- #4 Kawasaki Disease.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (5337)
- #5 1 or 2 or 3 or 4 (5423)
- #6 Rotavirus Infections/ or Rotavirus.mp. or exp Rotavirus/ or Rotavirus Vaccine (12106)
- #7 Rotaviruses.mp. or exp Rotavirus (7991)
- #8 Neonatal Calf Diarrhea Virus.mp. or exp Rotavirus (7534)
- #9 6 or 7 or 8 (12311)
- #10 5 and 9 (15)

### **EMBASE**

- #1 Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.mp. or exp mucocutaneous lymph node syndrome
- #2 Kawasaki Syndrome.mp. or exp mucocutaneous lymph node syndrome (8166)
- #3 exp mucocutaneous lymph node syndrome/ or Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous.mp.(8128)
- #4 Kawasaki Disease.mp. or exp mucocutaneous lymph node syndrome (8438)
- #5 Rotavirus.mp. or exp Rotavirus/ (8438)
- #6 Rotaviruses.mp. or exp Rotavirus/ (11696)
- #7 Neonatal Calf Diarrhea Virus.mp.(12)
- #8 1 or 2 or 3 or 4 (8498)
- #9 5 or 6 or 7 (16155)
- #10 8 and 9 (47)

### **CINAHL**

- #1 S9 S6 OR S7 OR S8 (495)
- #2 S8 "Neonatal Calf Diarrhea Virus" (0)
- #3 S7 (MH "Rotaviruses") OR "Rotaviruses" OR (MH "Rotavirus Vaccines") (495)
- #4 S6 (MH "Rotaviruses") (248)
- #5 S5 S1 OR S2 OR S3 OR S4 (651)
- #6 S4 "Kawasaki Disease" OR (MH "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome") (648)
- #7 S3 (MH "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome") OR "Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous" (588)
- #8 S2 (MH "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome") OR "Kawasaki Syndrome" (591)
- #9 S1 (MH "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome") OR "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome" (589)

### **Web of Science**

- # 1 Tópico: (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome) (442)
- # 2 Tópico: (Kawasaki Syndrome) (1.671)
- # 3 Tópico: (Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous) (442)

- # 4 Tópico: (Kawasaki Disease) (5.516)
- # 5 #4 OR #3 OR #2 OR #1 (6.085)
- # 6 Tópico: (Rotavirus) (12.253)
- # 7 Tópico: (Rotaviruses) (2.593)
- # 8 Tópico: (Neonatal Calf Diarrhea Virus) (187)
- # 9 #8 OR #7 OR #6 (13.003)
- # 10 #9 AND #5 (15)

**Health Star (via OVID)**

- #1 Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (2778)
- #2 Kawasaki Syndrome.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (2796)
- #3 Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (2754)
- #4 Kawasaki Disease.mp. or exp Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (3034)
- #5 1 or 2 or 3 or 4 (3097)
- #6 Rotavirus Infections/ or Rotavirus.mp. or exp Rotavirus/ or Rotavirus Vaccines (6007)
- #7 Rotaviruses.mp. or exp Rotavirus (3255)
- #8 Neonatal Calf Diarrhea Virus.mp. or exp Rotavirus (2984)
- #9 6 or 7 or 8 (6118)
- #10 5 and 9 (11)

**Clinical trial.gov**

- # Rotavirus Vaccines AND Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (1)

**Biblioteca Virtual da Saúde (BVS)**

- # Rotavirus Vaccines, Vaccines, Rotavirus x Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Kawasaki Syndrome, Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous, Kawasaki Disease (19)

**The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)**

- # Kawasaki Disease (2)

**SCOPUS**

- # Rotavirus Vaccines, Vaccines, Rotavirus x Mucocutaneous Lymph Node Syndrome, Kawasaki Syndrome, Lymph Node Syndrome, Mucocutaneous, Kawasaki Disease



## APÊNDICE C - QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O GRADE

Quadro 1. Qualidade da evidência para o efeito adverso “doença de Kawasaki” para a vacina monovalente.

Critérios de qualidade	Classificação	Razões para desclassificação	Qualidade da evidência
Risco de viés	Não <u>grave (-1)</u> muito grave (-2)	O ensaio clínico realizado por Salinas et al. (2005) apresentou risco de viés para alocação e relato de desfechos seletivos, enquanto Phua et al. (2005) apresentou risco de viés para a maioria dos critérios avaliados.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Very Low
Inconsistência	<u>Não</u> grave (-1) muito grave (-2)	Houve sobreposição do intervalo de confiança e não houve heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=0$ ).	
Medida Indireta	<u>Não</u> grave (-1) muito grave (-2)	Não houve comparação indireta e nem variação de paciente e intervenção entre os estudos.	
Imprecisão	Não <u>grave (-1)</u> muito grave (-2)	Os estudos tem número de amostra alta (>1.000 participantes em cada estudo), mas apresenta imprecisão devido ao amplo intervalo de confiança.	
Viés de publicação	<u>Improvável</u> Provável (-1) Muito provável (-2)		

Quadro 2. Qualidade da evidência para o efeito adverso “doença de Kawasaki” para a vacina pentavalente.

Critérios de qualidade	Classificação	Razões para desclassificação	Qualidade da evidência
Risco de viés	Não <u>grave (-1)</u> muito grave (-2)	Os estudos observacionais apresentaram risco de viés devido não levarem em conta os possíveis fatores confundidores e/ou não realizarem as análises subgrupo.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Very Low
Inconsistência	<u>Não</u> grave (-1) muito grave (-2)	Houve sobreposição do intervalo de confiança e não houve heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=0$ ).	
Indireta	<u>Não</u> grave (-1) muito grave (-2)	Não houve comparação indireta e nem variação de paciente e intervenção entre os estudos.	
Imprecisão	Não <u>grave (-1)</u> muito grave (-2)	Apresentou imprecisão devido ao amplo intervalo de confiança.	
Viés de publicação	Improvável Provável (-1) Muito provável (-2)		