



**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA**

**REVISÃO SOBRE EPIDEMIOLOGIA DE ROTAVÍRUS DO GRUPO A PÓS-
VACINAÇÃO OBRIGATÓRIA**

WALBERT PIRES DE OLIVEIRA JUNIOR

Orientador: Prof. Ms. Benigno Alberto Moraes da Rocha

Trindade - GO

2014

**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA**

**REVISÃO SOBRE EPIDEMIOLOGIA DE ROTAVÍRUS DO GRUPO A PÓS-
VACINAÇÃO OBRIGATÓRIA**

WALBERT PIRES DE OLIVEIRA JUNIOR

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Ms. Benigno Alberto Moraes da Rocha

Trindade - GO

2014

WALBERT PIRES DE OLIVEIRA JUNIOR

**REVISÃO SOBRE EPIDEMIOLOGIA DE ROTAVÍRUS DO GRUPO A PÓS-
VACINAÇÃO OBRIGATÓRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina, aprovada pela seguinte
banca examinadora:

Prof. Ms. Benigno Alberto Moraes da Rocha
Faculdade União de Goyazes

Prof. Esp. Luciano Gonçalves Nogueira
Faculdade União de Goyazes

Silvio Paiva Fonseca
Biomédico Laboratório Vida

Trindade - GO

Dedico esse trabalho à minha família e aos amigos, que apoiaram minhas decisões e souberam compreender os momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço sinceramente, a todos aqueles que de um modo ou de outro contribuíram para a realização deste trabalho. Não importa a forma: material, intelectual, emocional ou espiritual. Em especial aos meus orientadores e amigos professores agradeço pela compreensão e apoio.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	10
OBJETIVO	12
JUSTIFICATIVA	12
MATERIAIS E MÉTODOS	13
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
1.1 Estrutura Viral e Classificação.....	13
1.2 Propriedades Biológicas e Ciclo Replicativo.....	14
1.3 Patogenia e Patogênese Viral.....	16
1.4 Diagnóstico Laboratorial.....	20
1.5 Prevenção e Controle.....	21
1.6 Epidemiologia Dos RVA.....	25
1.6.1 Era pré-vacinal.....	25
1.6.2 Era pós-vacinal.....	30
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA	33

REVISÃO SOBRE EPIDEMIOLOGIA DE ROTAVÍRUS DO GRUPO A PÓS-VACINAÇÃO OBRIGATÓRIA

Walbert Pires de Oliveira Junior¹
Benigno Alberto Moraes da Rocha²

RESUMO

Os rotavírus (RV) são vírus entéricos que causam, aproximadamente, 611.000 mortes por ano em crianças com idade inferior a cinco anos em todo o mundo, sendo também importante causa de morbidade em crianças nessa faixa etária. Estes vírus são membros da família *Reoviridae*, gênero *Rotavirus*. Os rotavírus são subdivididos em 7 grupos (A-G). Sendo os RV do grupo A, os mais freqüentemente encontrados em todas as espécies de animais, e de maior importância patogênica em humanos. Existem, até o momento, 19 genótipos G e 28 genótipos P de rotavírus do grupo A, sendo que as combinações G1[P8], G2[P4], G3[P8], G4[P8] representam mais de 90% de todas as combinações encontradas mundialmente.

O conhecimento sobre os genótipos mais prevalentes mundialmente é de grande importância para o desenvolvimento de vacinas contra o rotavírus. A primeira vacina contra RV foi licenciada em 1998, e posteriormente, outras vacinas foram desenvolvidas e introduzidas em populações de diversas partes do mundo, contribuindo para uma possível modificação no padrão epidemiológico global destes agentes. Atualmente, utiliza-se a vacina monovalente, Rotarix (América Latina) e a pentavalente, RotaTeq (nos Estados Unidos e alguns países da Europa).

Estudos realizados na América Latina e em países da Europa comprovam a eficácia destas vacinas e as modificações na circulação viral influenciada por elas. Desta forma, esperamos que uma revisão bibliográfica detalhada dos genótipos circulantes de RVA em diversas partes do mundo, antes e depois da implementação das vacinas, possa fornecer importantes informações acerca da epidemiologia dos RVA, bem como das eficácias das vacinas utilizadas atualmente.

Palavras-chave: Rotavirus. Epidemiologia. Vacinação. Mortalidade infantil.

REVIEW ON EPIDEMIOLOGY OF ROTAVIRUS GROUP A COMPULSORY POST-VACCINATION

ABSTRACT

Rotavirus (RV) are enteric viruses that cause approximately 611,000 deaths per year in children aged under five around the world, and also an important cause of morbidity in children in this age group. These viruses are members of the family Reoviridae, genus Rotavirus. Rotaviruses are divided into 7 groups (AG). Since the RV group A, the most frequently found in all animal species and most important pathogen in humans. There are, to date, 19 G genotypes and 28 P genotypes of group A rotavirus, and combinations G1 [P8], G2 [P4], G3 [P8], G4 [P8] represent over 90% of all combinations found worldwide.

Knowledge of the most prevalent genotype worldwide is of paramount importance for the development of vaccines against rotavirus. The first RV vaccine was licensed in 1998, initially in the United States and later, other vaccines have been developed and introduced populations in various parts of the world, contributing to a possible change in the overall epidemiological pattern of these agents. Currently, we use the monovalent vaccine, Rotarix (Latin America) and pentavalent, RotaTeq (the United States and some European countries).

Studies in Latin America and European countries show the effectiveness of these vaccines and changes in viral movement influenced by them. Thus, we expect a detailed review of RVA genotypes circulating in different parts of the world, before and after implementation of vaccines may provide important information about the epidemiology of AR as well as the efficacy of the vaccines used today.

keywords: Rotavirus. Epidemiology. Vaccination. Infant Mortality.

¹ Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade União de Goyazes [Times New Roman 9]
² Orientador: Prof. Me. Benigno Alberto Moraes da Rocha, Faculdade União de Goyazes

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

NSP.....	“non-structura” (proteína não estrutural).
GERV	gastroenterites provocadas por rotavírus.
RPHA	hemaglutinação passiva reversa.
RV	rotavírus.
RVA	rotavírus do grupo A.
dsRNA	RNA dupla-fita.
mRNA.....	RNA mensageiro.
RE.....	retículo endoplasmático.
VP	“viral protein” (proteína estrutural).
GERV G2P[4]...	gastroenterites provocadas por rotavírus causadas por G2P[4].
OMS.....	Organização Mundial de Saúde.

INTRODUÇÃO

Os rotavírus do grupo A (RVA) são importantes agentes etiológicos causadores de gastroenterite aguda, sendo causa de significativa morbidade e mortalidade de crianças em países em desenvolvimento e importante causa de morbidade em crianças de países desenvolvidos. Estima-se que gastroenterites provocadas por rotavírus (GERV) sejam responsáveis por aproximadamente 611.000 mortes anuais de crianças com idade inferior a cinco anos (GREENBEG & ESTES, 2009), sendo que 98% destas ocorrem em países em desenvolvimento (GREENBEG & ESTES, 2009). Embora a mortalidade devido a GERV seja relativamente baixa nas regiões industrializadas, a diarreia continua a ser uma causa comum de consultas médicas e internações hospitalares em crianças com idade inferior a cinco anos (GLASS et al., 2006; CHANG et al., 1989 a 2000). Além disso, o pico de incidência de GERV ocorre, em países de clima temperado, nos meses mais frios (VAN DAMME et al., 2007; KOOPMANS & BROWN, 1999; SÁNCHEZ-FAUQUIER et al., 2004), que coincide com o pico de incidência de outras infecções, como infecção do trato respiratório causadas por vírus respiratórios, contribuindo, portanto para elevados índices de hospitalização aos serviços hospitalares em diversas partes do mundo (LE ROUX et al., 2004).

No Brasil, antes da vacinação, os RV-A foram associados a 3,5 milhões de episódios de GERV, 650 mil visitas a ambulatórios de saúde, 92 mil internações e 850 óbitos por ano, entre crianças menores de cinco anos. (Sartori et al., 2008). Estudos realizados nos níveis secundários e terciários de atenção à saúde, com indivíduos da mesma faixa etária, apontaram prevalências de diarreia por RVA que variaram de 20,7% a 30,9%, (LINHARES et al., 2011), sendo este vírus, também, considerado uma importante causa de internação hospitalar.

Os RV são membros da família *Reoviridae*, gênero *Rotavirus*. Os rotavírus pertencentes aos grupos A, B e C infectam humanos, sendo os RV do grupo A os mais prevalentes na população humana e os mais frequentemente associados às infecções infantis em diversas partes do mundo.

A partícula dos RVA apresenta morfologia esférica e simetria icosaédrica. Seu capsídeo é constituído de três camadas protéicas concêntricas, a camada externa, a camada intermediária e a camada mais interna, ou core, que circundam o material genético viral constituído de 11 segmentos de RNA fita dupla. A camada intermediária é constituído pela proteína VP6 (46 Kd), que possui propriedades imunogênicas e esta é a base para a classificação dos RVA em 7 grupos sorológicos (A-G). A camada mais externa é composta por duas proteínas estruturais: VP7 que define genótipos tipo G (de glicoproteína), e VP4 que se projeta do capsídeo na forma de espículas e define genótipos tipo P (sensível a protease) (ESTES & KAPIKIAN, 2007). Pelo menos 19 genótipos G e 28 P de RVA já foram descritos (ESTES & KAPIKIAN, 2007). E, devido a esta elevada variabilidade genética e antigênica destes agentes, mais de 40 combinações entre genótipos G e P seriam possíveis, entretanto as combinações G1[P8], G2[P4], G3[P8], G4[P8] representam mais de 90% de todas as combinações encontradas mundialmente. Desde a década de 90, infecções por sorotipos G9 se tornaram mais prevalentes, e no Brasil, este genótipo tem sido descrito desde 1994 (MUNFORD et al., 2009).

Os RVA são transmitidos pela via fecal-oral, através do contato direto ou indireto com fezes contaminadas e pela ingestão de água ou alimentos. As partículas virais têm como alvo as células das vilosidades intestinais onde se replicam e são excretados em grande número nas fezes de pessoas infectadas.

A distribuição geográfica e sazonal dos sorotipos de RV é variável de acordo com o local de estudo, e os sorotipos predominantes podem variar de ano para ano e de região para região em um mesmo país (PARASHAR et al, 2006). Nas últimas três décadas, múltiplos aspectos da infecção por esses vírus tem sido objeto de estudo em âmbito mundial, integrando um espectro que abrange desde os primeiros achados à microscopia eletrônica até a corrente caracterização molecular das cepas circulantes e os ensaios de campo com vacinas, e mais recentemente a relação de possíveis modificações de cepas após a vacinação (SANTOS & HOSHIRO, 2005; ESTES & KAPIKIAN, 2007; GULATI et AL, 2007; MARTELLA et al, 2007; MUNFORD et al, 2007; MATTHIJNSSENS et al, 2008).

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais características epidemiológicas dos rotavírus do grupo A evidenciando os principais genótipos circulantes antes e após a introdução da vacina contra esses agentes em diversas partes do mundo, com enfoque para no Brasil, a fim de se avaliar a possível influência das vacinas e o padrão de circulação viral após sua implementação.

JUSTIFICATIVA

Os RVA são importantes agentes da gastroenterite infantil, sendo causa de significativa morbidade e mortalidade de crianças em países em desenvolvimento e importante causa de morbidade em crianças de países desenvolvidos. Para que estratégias eficazes de prevenção e controle destes agentes sejam desenvolvidas e avaliadas, é fundamental o contínuo monitoramento das amostras circulantes de RVA em todo o mundo. Alguns estudos recentemente publicados, após a introdução das vacinas contra os RVA em diferentes países, têm demonstrado uma diminuição do número de casos de RVA ou da gravidade dos sintomas apresentados pelas crianças, além de alteração dos genótipos mais prevalentes, em comparação com o período pré-vacinal.

Pelo exposto, esperamos que este estudo de revisão bibliográfica sumarie os principais achados sobre o tema e que forneça dados importantes sobre as mudanças no perfil epidemiológico dos RVA e traga informações que inclusive auxiliem o direcionamento de novos estudos sobre o assunto.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foi realizada uma busca de artigos científicos em bancos de dados virtuais como SCIELO, PUBMED e Periódicos CAPES de publicações em português e inglês, utilizando as palavras chave “epidemiologia” (*epidemiology*) e “rotavírus” (*rotavirus in Brazil*), e de citações observadas em estudos encontrados através da busca nestes sites. A partir desses estudos, foram extraídas informações sobre a epidemiologia dos RVA, antes e depois da implementação das vacinas em diferentes países. Foram pesquisados também livros de virologia contendo capítulos específicos sobre os rotavírus.

Após a leitura crítica dos textos obtidos, o conteúdo foi separado por relevância para o assunto e categorizado em diferentes tópicos como: epidemiologia, prevenção e controle, diagnóstico laboratorial, dentre outros.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 ESTRUTURA VIRAL E TAXONOMIA

As partículas dos RV são constituídas por triplo capsídeo, formado por três camadas concêntricas de proteínas que circundam o genoma viral composto de 11 segmentos de RNA de fita dupla (dsRNA). Os segmentos genômicos codificam para seis proteínas estruturais, designadas de “viral proteins” (VPs) que compõem as partículas do vírus e por pelo menos seis proteínas não estruturais, denominadas “non-structural viral proteins” (NSPs). A proteína estrutural VP7 compõe a camada mais externa do capsídeo viral, da qual se protrudem trímeros da proteína VP4 em forma de espículas, a camada interna do capsídeo é formada pela proteína VP6 e a interna por VP2, a qual se associa internamente com as proteínas VP1 e VP3, juntamente com os 11 segmentos de dsRNA. As NSPs são sintetizadas nas células infectadas e têm função em algum aspecto do ciclo de replicação viral ou de interação com

proteínas do hospedeiro, podendo influenciar na patogênese ou na resposta imune do hospedeiro à infecção. Dentre as proteínas não-estruturais destaca-se a proteína NSP4 que parece ter importante função na morfogênese viral, bem como na patogênese da infecção atuando como uma enterotoxina.

Os rotavírus são classificados na família *Reoviridae*, gênero *Rotavirus*. Com base na variabilidade antigênica da proteína VP6 os rotavírus são ainda classificados em sete grupos (A-G), e em quatro subgrupos (I, II, I e II, não I-não II). Os rotavírus dos grupos A-C infectam humanos, sendo os do grupo A os mais prevalentes entre humanos. As proteínas VP7 e VP4 elicitam a produção de anticorpos neutralizantes pelo sistema imune do hospedeiro e são a base de um sistema de classificação binária para os genótipos virais. Assim, VP7 (glicoproteína ou antígeno G) e VP4 (proteína protease-sensível ou antígeno P) são utilizados para classificar os rotavírus. Os rotavírus podem ser classificados com base em VP7 como sorotipos, através de testes de neutralização utilizando-se anticorpos monoclonais, ou ainda em genótipos. A genotipagem é o método mais utilizado para a classificação das variantes dos RVA, devido a dificuldades em se padronizar os ensaios para a sorotipagem com base nos epítomos antigênicos da proteína VP4. (ESTES M. K., 2001).

Foi proposto, recentemente, pelo Rotavirus Classification Working Group um novo esquema de classificação dos RVA que se baseia na classificação em genótipos, considerando todos os 11 segmentos do genoma viral, o que levou, até o momento, à classificação de VP7 em 19 genótipos, VP4 em 27 genótipos, VP6 em 16 e NSP4 em 14 genótipos (MATTHIJNSSENS et al., 2008).

1.2 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS E CICLO REPLICATIVO

Os RVA, além de serem patógenos entéricos de significativa importância clínica, demonstram aspecto incomum da complexidade estrutural, possuindo características biológicas peculiares. Acredita-se que várias propriedades desses vírus sejam relevantes para o seu sucesso como patógenos gastroentéricos. Em primeiro lugar, a camada tripla do capsídeo viral é muito estável, o que facilita a transmissão fecal-oral e a entrada dos vírus no intestino

delgado, onde infectam enterócitos maduros das vilosidades intestinais. A proteína que se projeta na superfície, VP4 é suscetível à clivagem proteolítica, uma característica comum das proteínas de muitos vírus que infectam as superfícies mucosas. A clivagem proteolítica por enzimas do hospedeiro induz mudanças conformacionais na estrutura de VP4 que facilita a adsorção da partícula viral à célula-alvo através da interação com receptores celulares. Após a remoção da camada externa, inicia-se no citoplasma a síntese de RNAs mensageiros e tradução de proteínas, a partir das partículas com dupla camada proteica. A replicação do genoma ocorre também no citoplasma em estruturas eletrodensas e especializadas denominadas viroplasmas localizadas junto ao núcleo da célula e próximas ao retículo endoplasmático (RE). Após a replicação do genoma as partículas “brotam” através do RE, quando se tornam transitoriamente envelopadas. O processo final de maturação ocorre quando o envelope é removido, em processo que parece ser coordenado pela proteína NSP4. A proteína VP7 é então adicionada e as partículas saem da célula através de lise celular (GREENBERG & ESTES, 2009).

O período de incubação do rotavírus é de 1 a 3 dias (STAAT et al, 2002). Os sintomas de infecção aguda pode persistir durante 3 a 8 dias (PARASHAR & ALEXANDER et al, 2006).

Ao contrário de muitos patógenos entéricos, os vírus gastroentéricos subsistem em climas temperados e tropicais, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Neste contexto, os RVA apresentam sazonalidade demarcada em diferentes partes do mundo, em países de clima temperado ocorrem com maior frequência durante os meses mais frios do ano (TURCIOS R. M. et al, 2006). Por exemplo, nos Estados Unidos, tende a começar no sudoeste, no outono e termina no Nordeste, na primavera; na Europa, tende a se espalhar na Europa do sul para o norte mais geralmente no mesmo período, (COOK S. M. et al, 1990; LEVY K., 2008). A infecciosidade dos RVA diminui acentuadamente em ambientes com o aumento da umidade relativa do ar (GREENBERG & ESTES, 2009). Em um estudo da Austrália, realizado no período de 10 anos, de altas temperaturas e umidade semanais na semana anterior relacionada com internações por diarreia e diminuíram na semana seguinte durante as estações (D'SOUZA R. M., 2008). O mecanismo responsável por essa sazonalidade (umidade relativa do ar, temperatura média,

a densidade populacional no interior) não é clara, e os índices de infecção por RVA parecem flutuar muito menos em climas tropicais. De fato, uma recente revisão sistemática de 26 estudos concluiu que o maior número de infecções também ocorreu no mês mais frio e seco do ano nos trópicos (GREENBERG & ESTES, 2009).

No Brasil, há diferentes frequências de detecção de RV em todo o ano. Em várias regiões do Brasil, como na região Sul, um pico de incidência foi observada, principalmente durante os meses de inverno (PEREIRA et al., 1993), no Rio Grande do Sul, também na região Sul, uma maior incidência de infecção por RV foi observada durante os meses de verão (COIRO et al., 1983). Na maioria dos estados da região Norte do país, com clima tropical, a sazonalidade não tem sido observada (PEREIRA et al., 1993). Em Goiânia, região Centro-Oeste a sazonalidade é semelhante à região Nordeste, onde a maior frequência de RV foi observada a partir de junho-outubro, o que corresponde para a estação seca nessa região (CARDOSO et al, 2003; GUERRANT et al., 1983).

1.3 PATOGENIA E PATOGÊNESE VIRAL

A transmissão dos RVA ocorre através da via fecal-oral, por água ou alimentos contaminados ou ainda por contato pessoa a pessoa ou através de fômites (objetos contaminados) (ESTES M.K. & KAPIKIAN A.Z., 2007). A transmissão nosocomial não é incomum para este agente e diversos surtos em ambiente hospitalar tem sido documentado (PARASHAD et al, 2003; SALVADOR et al, 2011).

Os RV são eliminados nas fezes em quantidades de até 10^{11} partículas por grama de fezes; estudos limitados sobre a infectividade viral indicam que apenas 10 seriam suficientes para promoverem a infecção de um indivíduo susceptível (GLASS R. I. et al, 2001; GRAHAM D. Y., 1987). O grande número de partículas virais excretada pelos infectados é provavelmente um dos motivos pelos quais nem mesmo as melhorias das condições de higiene e

saneamento básico não serem capazes de reduzir, de forma considerável, a incidência de doença residual por estes agentes (DENNEHY P.H., 2000).

A infecção por RVA é geralmente do tipo aguda e auto-limitada. Entretanto, a excreção viral assintomática, principalmente por neonatos, bem como a excreção prolongada, por crianças saudáveis ou indivíduos imunocomprometidos têm sido reportados (SALVADOR et al, 2011). A detecção de partículas virais nas fezes de indivíduos, mesmo antes do início da diarreia, ou após a cessação de diarreia também tem sido bem documentado (GREENBERG & ESTES, 2009).

Como a dose infecciosa dos RVA é considerada baixa e o número de partículas excretadas alto, a combinação dos dois deve contribuir para a disseminação viral de pessoa para pessoa, e até mesmo para a ocorrência de surtos epidêmicos. Outras observações sugerem que a contaminação do meio ambiente como fontes de infecção. A capacidade dos RVA de sobreviverem em superfícies diversas, em condições diferentes pode contribuir para a rápida disseminação desses agentes (BRUNET, 2000). Apesar de RVA terem sido detectado em esgoto bruto ou tratado, é pouco provável que a água contaminada (que é importante em surtos por RV do grupo B) desempenhe um papel importante na transmissão de RVA (ESTES, 2001).

A fonte de infecção por RVA de lactentes, que normalmente não estão em contato com outros bebês e crianças com gastroenterite, não é bem documentada. Provavelmente, a infecção seja adquirida a partir do contato com um irmão mais velho ou pais com infecção subclínica (VERNACCHIO L. et al, 2006).

Infecção por RV pode resultar em infecção assintomática ou sintomática. O resultado da infecção é afetado por fatores virais e do hospedeiro. O fator mais importante de acolhimento que afeta a evolução clínica da infecção é a idade. Assim, recém-nascidos infectados com rotavírus raramente têm a doença sintomática, acredita-se que esta proteção seja mediada, principalmente, pela transferência transplacentária de anticorpos maternos (RAY P. G., et al, 2007). Reduções no título de anticorpos maternos na circulação dos bebês coincidem com a idade máxima de suscetibilidade das crianças à doença grave causada por rotavírus A (de 3 meses a 2 anos). Os RVA pode também infectar adultos, mas a doença sintomática grave é

relativamente rara e pode resultar de infecções com uma cepa do vírus incomum ou altas doses de inoculo viral (SALVADOR et al, 2011).

A virulência dos RVA está relacionada às propriedades das proteínas codificadas pelos conjuntos dos 11 genes virais, mais especificamente associada aos genes 3, 4, 5, 9 e 10. A base para o envolvimento destes genes é apenas parcialmente compreendida (GREENBERG & ESTES, 2009). Como referido, a infecção por RVA, pode resultar em infecção assintomática ou sintomática, sendo o prognóstico da infecção afetado por fatores virais e do hospedeiro. Em geral, o quadro clínico clássico da infecção por RVA se caracteriza pelo início abrupto de diarreia profusa, podendo ser acompanhada por vômitos e febre alta. Instala-se com frequência a desidratação do tipo isotônica, não sendo rara a evolução para o óbito (KAPIKIAN & CHANOCK, 1996).

No Brasil, as investigações clínico-epidemiológicas conduzidas até então sustentam, invariavelmente, uma maior gravidade de que se refere a gastroenterite causada pelos RVA (COIRO et al, 1985; LINHARES et al, 1989; LINHARES, 1997; GUSMÃO et al,1999; OLIVEIRA & LINHARES, 1999). Denota-se ainda a maior expressão clínica dos episódios de diarreia relacionados aos RVA, se comparados àqueles por outros patógenos entéricos, tanto na comunidade como no âmbito hospitalar. Neste contexto, os estudos achados de Linhares et al (1989), indicando a maior frequência de evacuações líquidas, vômitos, náuseas, cólicas abdominais e febre entre crianças infectadas pelos RVA em Belém, Pará. Nos hospitais por outro lado, os parâmetros clínicos febre, vômitos e desidratação prevaleceram amplamente nas diarreias associadas aos RVA, com base em análise procedida por Gusmão et al. (1999) em Belém, Pará.

Entretanto, a maioria das informações sobre a patogênese de RV é baseada, principalmente, em resultados de pesquisas com modelos animais (BALL et. al.,2013; AMINO J. O. et al, 2013). Tais estudos permitem o uso de vírus caracterizado, e a observação de replicação do vírus em diferentes tecidos permite que a informação precisa para ser obtida sobre os sítios de replicação do vírus e da resposta do hospedeiro à infecção. A severidade e localização da infecção intestinal variam entre as espécies animais e entre os estudos, no entanto, as alterações patológicas são primariamente limitadas ao

intestino delgado. Em diferentes modelos animais, a infecção por RV é associado com poucas lesões visíveis, algumas lesões, como enterócitos e vacuolização, perda ou alterações histopatológicas significativas, como embotamento das vilosidades e hiperplasia das criptas. A inflamação é leve, comparada com a observada para outros patógenos intestinais, especialmente bactérias. Em muitos casos, não existe uma correlação clara entre o grau de alterações histopatológicas e da severidade das doenças diarréicas. Mesmo em espécies onde o exame anatomopatológico pode ser diarreia, frequentemente significativa ocorre antes da observação, se a patologia intestinal (HAGBOMM et al, 2011).

A patogênese da infecção por RV é multifatorial e acolhe fatores virais que afetam o resultado da doença. Assim, a idade da inoculação de animais pode resultar em atresia biliar (camundongos recém-nascidos), diarreia e algumas replicações extra-intestinais do vírus (7 a 14 dias de ratos velhos), ou infecção assintomática (sem diarreia), e replicação extra-intestinais (camundongos adultos). Análise de diferentes vírus recombinantes identificou várias proteínas virais (VP3, VP4, NSP1, VP6, VP7, NSP2, NSP3 e NSP4) como possíveis fatores de virulência. Algumas proteínas estariam envolvidas em papéis na eficiência da replicação do vírus (VP3, NSP2, VP6, NSP3), no *shut-off* da síntese de proteínas de acolhimento (NSP3) e difundir extracelularmente (NSP3 e VP6), na entrada do vírus nas células (VP4 e VP7), na regulação da indução de interferon (NSP1), e a indução de diarreia (NSP4). Diarreia por RV tem sido atribuída a diferentes mecanismos, incluindo má absorção secundária à destruição de enterócitos, isquemia das vilosidades, e ativação do sistema nervoso entérico por uma toxina viral (NSP4) (HAGBOMM et al, 2011).

A descoberta de NSP4, como a primeira enterotoxina viral, é interessante pelo fato desta proteína possuir propriedades pleiotrópicas além de seu papel intracelulares na replicação viral e morfogênese. Em 1996, NSP4 foi mostrado para induzir diarreia idade-dependente em camundongos que mimetiza a doença causada pela infecção por RV, e isso foi confirmado para as proteínas NSP4 do grupo A e várias de não-grupo A (HAGBOMM et al, 2011). Estes resultados explicam como NSP4 poderia funcionar como um fator de virulência como determinado por análise de vírus recombinante em suínos

gnotobióticos (WARD & BERNSTEIN, 2009). Segundo este modelo, NSP4 seria liberada a partir de células infectadas pelo RV exercendo efeitos parácrinos em células adjacentes não infectadas, confirmados in vitro e in vivo. O mecanismo de NSP4 função de enterotoxina tem sido demonstrado através da administração extracelular de NSP4 à mucosa intestinal ou a cripta células de ratos, e as linhagens de células intestinais, o que resulta no desencadeamento de uma via de transdução de sinal acarretando a mobilização de cálcio intracelular $[Ca^{2+}]$ E por uma via PLC-dependente e secreção de cloreto. In vivo, em camundongos infectados com a cepa de RV murino, NSP4 é detectada tanto nas células nas pontas das vilosidades intestinais (juntamente com outras proteínas estruturais), bem como por si só na superfície basolateral das células e nas células da parte inferior das vilosidades intestinais. Estudos adicionais sobre a proteína NSP4 são necessários para que o seu papel na patogênese da infecção por RVA seja melhor estabelecido (GREENBERG & ESTES, 2009).

1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O exame clínico não é suficiente para um diagnóstico conclusivo de rotavirose. O diagnóstico de uma infecção aguda é feito, portanto, através da observação de partículas virais, da detecção de antígenos virais ou de ácido nucléico viral à partir de espécime clínico. A investigação sorológica pode também ser realizada, principalmente na fase de convalescência, a título de investigação soroepidemiológica.

Muitos ensaios foram desenvolvidos para a detecção de RVA nas fezes (KAPIKIAN, 2006). As amostras do primeiro ao quarto dia da doença são ideais para detecção de vírus utilizando testes comerciais, como testes rápidos (testes de aglutinação com partículas de látex ou ensaios imunocromatográficos) e ensaios imunoenzimáticos, que se baseiam geralmente na detecção de antígenos da proteína do capsídeo intermediário dos RVA, VP6. A excreção viral detectada por técnicas convencionais, como o

ELISA, geralmente coincide com a duração da diarreia, mas a diarreia pode continuar por mais 2 ou 3 dias (KAPIKIAN, 2006).

Outras metodologias envolvem a detecção ou amplificação do ácido nucléico viral como eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA), para a visualização, sem amplificação prévia, dos 11 segmentos do genoma viral, e da reação em cadeia da polimerase pós transcrição reversa (RT-PCR), que permite a detecção e amplificação de regiões mais conservadas do vírus, seguida de amplificação de regiões mais variáveis, utilizadas para a genotipagem viral.

A caracterização molecular dos RVA, através de RT-PCR, *Nested-multiplex* e sequenciamento genômico são realizadas por laboratórios de pesquisa para que as variantes dos RVA circulantes em diversas partes do mundo sejam conhecidas.

1.5 PREVENÇÃO E CONTROLE

Os RVA circulam em todo o mundo, afetando indivíduos tanto de países desenvolvidos, quanto de países em desenvolvimento, o que indica que medidas de higiene pessoal ou uma boa estrutura de saneamento básico não sejam suficientes para impedir a circulação viral (ESTES M.K. & KAPIKIAN A.Z., 2007). Entretanto, medidas de higiene e desinfecção, bem como o isolamento de doentes, parecem ser importantes na contenção surtos.

A desinfecção dos materiais contaminados e higienização cuidadosa das mãos constituem medidas importantes para conter a infecção por RVA, especialmente em ambientes fechados e em hospitais (PARASHAD, HUMMELMAN et al, 2003). Partículas de RVA foram detectadas em superfícies úmidas em creches e em um estudo controlado, sendo a transmissão viral impedida pela desinfecção de superfície contaminada com o RV (KAPIKIAN, 2006). Esta abordagem pode ter aplicabilidade em tais centros ou em hospitais, na tentativa de reduzir a alta taxa de infecção nosocomial (SALVADOR et al, 2011).

O acesso amplo a uma vacina eficaz se constitui como única estratégia viável no controle global das diarreias por RVA, vez que são similares os indicadores de morbidade, se comparados os países desenvolvidos aqueles em desenvolvimento (BRESSE et al., 1999). Esforços para se desenvolver uma vacina eficaz e segura contra os RVA começaram na década de 80 e em agosto de 1998, quando a primeira vacina contra os RVA foi licenciada nos Estados Unidos. A vacina, designada Rotashield que era uma vacina tetravalente recombinante entre cepas de macaco Rhesus e humana. No entanto, esta vacina foi retirada do mercado em 1999, após relatos de aumento do risco de intussuscepção entre crianças vacinadas (MURPHY et al, 2001).

Após a utilização, inicialmente nos Estados Unidos, da vacina quadrivalente (RotaShield™), designada para proteger contra a infecção pelos quatro sorotipos G epidemiologicamente mais importantes (G1-G4), tornou-se ainda mais importante o contínuo monitoramento das diversidades antigênicas dos RVA circulantes em todo o mundo, visando a avaliação do impacto da vacina nos genótipos circulantes dos RVA, bem como na emergência ou re-emergência de genótipos incomuns ou até de outros vírus gastroentéricos. (SANTOS & HOSHINO, 2004).

Apesar das complicações decorrentes do uso da RotaShield e de sua retirada do mercado, estudos para o desenvolvimento de novas vacinas contra os RVA continuaram e em 2006, duas novas vacinas orais contra os RV foram aprovadas para uso e licenciadas pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos após estudos que comprovaram a sua eficácia e segurança em vários países da Europa e da América Latina. Estudos posteriores ocorreram também na Ásia e África para avaliar a segurança e a eficácia das vacinas nestas populações (RUIZ et al., 2006).

Recentemente, uma vacina monovalente (RV1), composta por amostra G1P1A [8], de vírus vivos atenuados (Rotarix; GlaxoSmithKline) e uma vacina recombinante, pentavalente (RV5), composta pelos sorotipos humanos de rotavírus (G1-4 e P1A[8]; RotaTeq; Merck), foram disponibilizadas em diferentes países (MUNFORD et al., 2009).

As vacinas atuais contra os RVA são consideradas composições seguras e eficazes, mas diferem na sua composição e preparo, bem como no número de doses. A vacina Rotarix apresenta maior eficiência (tabela 1) de

replicação e os vírus atenuados são excretados em maior número nas fezes dos vacinados, é, portanto administrada em duas doses, devendo ser administradas até os seis meses de idade, com intervalo de no mínimo 40 dias entre elas (CORTESE M. M. et al, 2013).

Tabela 1. Resumo dos resultados de eficácia de vacinas de ensaios clínicos de vacinas contra o rotavírus (RV 1 e RV 5). Adaptado de Yen et al, 2010.

Localização	Vacina	Eficácia da vacina	Gravidade de gastroenterite por rotavírus
Renda alta e média			
América latina	RV 1	85% (72–92)	Grave
Finlândia			
Europa	RV 1	87% (80–92)	Qualquer gravidade
Ásia (Hong Kong, Singapura, Taiwan)	RV 1	96% (85–100)	Grave
Japão	RV 1	92% (62–99)	Grave
Estados Unidos	RV 5	98% (88–100)	Grave G1-G4
Finlândia		74% (67–80)	Qualquer gravidade
Renda média-baixa e baixa			
África do Sul	RV 1	59% (36–74)	Grave
Malawi			
Quênia, Gana e Mali	RV 5	64% (40–79)	Grave
Vietnã	RV 5	51% (13–73)	Grave
Bangladesh			

A vacina Rotateq apresenta menor excreção do vírus vacinal, sendo, portanto administrada em três doses. O esquema de vacinação consiste em três doses líquidas prontas para uso de PRV, por via oral a partir de 6 a 12 semanas de idade, com doses subsequentes, entre 4 e 10 semanas de intervalos. O ACIP recomenda a vacinação de rotina de crianças norte-americanas com três doses orais da vacina aos 2, 4 e 6 meses. Crianças com idade superior a 13 semanas não deve ser iniciado em PRV. Devido à sua eficácia insuficiente e intolerabilidade, os seguintes grupos não devem receber a vacina contra o rotavírus: a dosagem inicial em crianças de idade superior a 13 semanas ou a terceira dose após 32 semanas de idade (TOM-REVZON, 2007). Embora a vacina tetravalente foi altamente eficaz, a base imunológica

para essa eficácia não era clara. As respostas de neutralização para os quatro sorotipos G contidos na vacina foram muito inferiores às taxas iniciais de eficácia da vacina. A vacina pentavalente recombinante (Rotateq) está disponível para uso no Brasil apenas na rede privada (MUNFORD et al., 2009).

A indução de imunidade cruzada contra outros tipos de RVA, pelas vacinas tem sido observada, entretanto sua eficácia contra sorotipos, que não fazem parte da composição das vacinas, precisa ser melhor avaliada (SANTOS N. & HOSHINO Y. 2005; ARISTA S. et al, 2005; MARTELLA V. et al, 2003; BÁNYAI K. et al, 2004; CUBITT W. D. et al 2000; LAIRD A. R. et al, 2003; REIDY N. et al, 2005; SÁNCHEZ-FAUQUIER A. et al, 2006). Em geral, as duas vacinas conferem cerca de 90-100% de proteção contra o RV grave doença e cerca de 74-85% de proteção contra o RV diarreia de qualquer gravidade, dependendo do horário da administração e da população avaliada. A proteção contra a infecção por RVA grave estende-se até o segundo ano de acompanhamento para as duas vacinas (LINHARES A. C. et al, 2008).

A vacinação pode ser associada com eventos que favorecem a substituição dos sorotipos mais prevalentes mundialmente, por outros emergentes, que não façam parte da composição das vacinas. Entretanto é importante ressaltar que os RVA são dotados de elevada variabilidade genética, sendo passíveis de recombinação genômica o que leva, naturalmente, a uma flutuação da circulação de genótipos ao longo do tempo.

Estudos no Brasil mostram que no Rio de Janeiro a cobertura vacinal foi de 43,3% em 2006 e 74,4% em 2007. Apesar de Rotarix ter sido altamente eficaz para a prevenção de gastroenterite grave na fase III dos ensaios realizado na América Latina e Europa, parece ser menos eficaz na prevenção da diarreia causada por amostras genótipo G2P[4] (VESKART T., 2008).

A redução nas taxas de mortalidade por todas as causas de gastroenterite em crianças menores de um ano de idade no Brasil foi comparável à observada no México, em 2008, após a introdução da vacina contra o rotavírus durante 2006-2007 (RICHARDSON V. et al, 2010). Os resultados dos estudos estão também em consonância com a anterior estudo relatando uma diminuição nas internações por todas causas de gastroenterites em crianças menores de 1 ano de idade (LANZIERI T. M. et al, 2010 e SÁFADI M. A. et al, 2010), sugerindo um potencial benefício da vacinação. Outras

intervenções que têm contribuído para a diminuição dos associados gastroenterite/mortalidade nas últimas décadas (terapia de reidratação oral, amação, nutrição, higiene, abastecimento de água e saneamento, e do Programa Saúde da Família) não serem considerados na análise.

Em São Paulo, Sudeste Brasil, a circulação dos RVA em 2007 e em 2008 também parece ter sido iniciada mais tardiamente, quando comparado com anos anteriores, observando-se a sazonalidade viral. Houve também uma redução global nas hospitalizações por todas as causas de gastroenterites entre crianças menores de 5 anos de idade, bem como do número de diarreia RVA- específicas e casos de gastroenterite aguda em crianças de 3-5 anos, idade avançada para serem vacinadas,, também foram observados após a introdução da vacina contra os RVA. (SÁFADI M. A. et al, 2010).

Até o momento, a eficácia clínica das vacinas contra o RVA tem sido demonstrada principalmente nos Estados Unidos, Europa e América Latina. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a inclusão da vacinação contra o RVA como parte do planejamento social e econômico dos países, através de programas de imunização das regiões onde a vacinação possui comprovadamente eficácia. Sugere-se assim, medir o impacto significativo na saúde pública e em infraestrutura adequada e financiamento mecanismos que estão disponíveis em âmbito nacional. No entanto, até o completo potencial das vacinas atuais contra o RV ter sido confirmado em todas as regiões do mundo, em especial Ásia e África, a OMS não está preparada para recomendar inclusão global de vacinas contra o RVA em programas nacionais de imunização.

1.6 EPIDEMIOLOGIA DOS RVA

1.6.1 Era pré-vacinal

Em razão dos RVA possuírem um genoma segmentado dsRNA, os genes que codificam para todas as proteínas, inclusive para VP4 e VP7 são segregados de maneira independente. Dos 27 genótipos G e 35 P identificados até o momento, 11 tipos de VP4 (P) e 10 tipos de VP7 (G) têm sido isolados de

humanos. Na verdade, mais de 40 combinações já foram relatadas na literatura (SANTOS e HOSHINO N. Y., 2005). No entanto, na natureza, parece que nem todas as proteínas VP4 e VP7 são igualmente eficientes na competição por um nicho no trato gastrointestinal humano, apenas um número relativamente pequeno de tipo P e as combinações do tipo G, têm sido encontradas com alguma frequência significativa. Este achado tem permanecido relativamente inalterado por muitos anos. Na Europa, por exemplo, cepas G1P[8] são responsáveis por quase 70% de todos os isolados humanos. Isso não quer dizer que a diversidade sorotípica não seja modificada ao longo do tempo ou em determinada localidade. De fato, na década passada, G9P[8] vírus ter sido encontrado mais freqüentemente do que em décadas passadas (SANTOS e HOSHINO N. Y., 2005) e em algumas regiões, como a Índia, é a maior diversidade sorotípica encontrada rotineiramente .

De modo geral, tem sido considerado que a transmissão interespécies de rotavírus entre animais e seres humanos é a principal responsável pela geração da diversidade sorotípicas, há inúmeros relatos de casos na literatura de infecções em seres humanos com cepas de origem animal (TSUGAWA T. e HOSHINO Y., 2008). Além disso, uma variedade de isolados humanos têm se mostrado originados de recombinantes humanas e animais (MATTHIJNSSENS J. et al 2008). A relação crítica entre a diversidade sorotípica, imunidade protetora continua a ser parcialmente incompreendida e é uma das importantes questões não respondidas em estudos sobre rotavírus. O surgimento de novos sorotipos, como as cepas G9 parece indicar que a seleção imunológica pode levar a diversificação sorotípica. Por outro lado, a eficácia de vacinas contra o sorotipo único, a restrição geral de doenças diversas com a infecção por um lado, a persistência em geral e a predominância do G1 na Europa Ocidental e nos Estados Unidos por muitos anos indicam que outros fatores poderiam ter um papel mais importante na determinação da distribuição sorotípica de RV do que somente a seleção imunológica.

Estima-se que somente cinco combinações de GP (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P [8]) causem cerca de 90% de todas as infecções por RV humano em grandes áreas do mundo; G1P[8] é o mais prevalente (figura 1). Muitos RVA de outros genótipos, que não os mais prevalentes, diferentes tipos circulam simultaneamente, principalmente entre indivíduos de países em

desenvolvimento. Além disso, os tipos predominantes podem diferir consideravelmente de uma época para a outra, mesmo dentro da mesma área geográfica. Os genótipos de RVA, geralmente, não se correlacionam com a gravidade da doença (OMS, 2007).

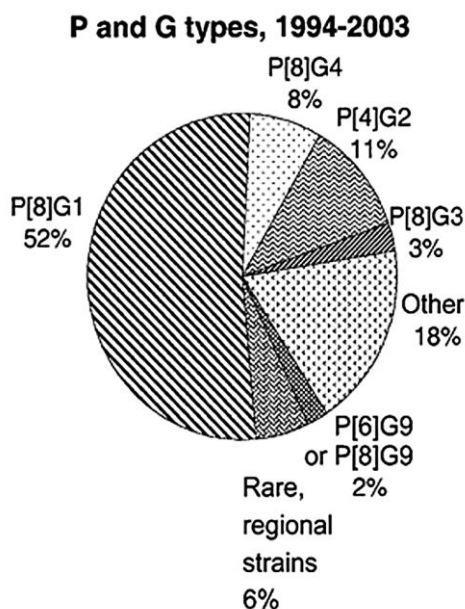


Figura 1: Distribuição global de cepas de rotavírus, 1994–2003. Adaptado de Gentsch J. et al, 2005.

Alguns estudos também relatam a ocorrência de um número relativamente elevado de G1P[4] e G2P[8] isolados que parecem ser recombinantes naturais das amostras circulantes e os rotavírus (ITURRIZA-GÓMARA M, et al, 2001). Outro estudo realizado na Itália revelou que em 2000 amostras G3 de RVA foram detectadas esporadicamente ou com uma prevalência muito baixa. No entanto, desde 2003, foram responsáveis por um maior percentual de até 17% nos episódios de gastroenterites, assim, adquirindo uma importância epidemiológica. O aumento na prevalência de infecções por RV G3 em crianças também tem sido descrita nos últimos anos na Irlanda e no Japão (DE GRAZIA S. et al, 2007 e DE GRAZIA S. et al, 2009). Este achado é de grande importância, considerando a alta frequência de detecção de G3 na Itália, e especialmente no sul do país nos últimos anos, e amplia a nossa compreensão da diversidade rotavírus na Itália. Por outro lado, foram detectados quase 3% das cepas G9. Este genótipo é uma presença na Itália, detectado pela primeira vez em 1999 (ARISTA S. et al, 2003). Em 2005,

a cepa G9 representou o isolado mais comum na Sicília, contabilidade por 60,8% das infecções por RV. Da mesma forma, as altas taxas de detecção de cepas G9 foram relatados em Bari e na Itália, em 2001-2002 (MARTELLA V. et al, 2003), na Hungria, em 2002-2003 (BÁNYAI K. et al, 2004), e, na Bélgica em 2000-2001 e 2002-2003 (RAHMAN M. et al, 2005).

Durante as duas últimas décadas, o genótipo G9 tem emergido como um dos cinco tipos mais comuns em todo o mundo (SANTOS N & HOSHINO Y, 2005; ARISTA S. et al, 2005; MARTELLA V. et al, 2003; BÁNYAI K. et al, 2004; CUBITT W. D. et al, 2000; LAIRD A. R. et al, 2003; REIDY N. et al, 2005; SÁNCHEZ-FAUQUIER A. et al, 2006). A alta prevalência de G9 foi detectada na França (55%) e Itália (84%), enquanto que uma menor prevalência foi encontrada na Alemanha (8%) e Reino Unido (13%) (VAN DAMME P. et al, 2007).

No Brasil, o genótipo G9 provocou alguns surtos em diferentes locais. Amostras G9P[8] foram detectadas em muitas cidades com frequências de flutuação, como esperado para qualquer sorotipo de rotavírus (DOMINGUES, SILVA e GOUVEA, 2007 e DOMINGUES et al, 2008). Recentemente, relatou-se uma alta prevalência de G2P[4] associada com essa vacinação no Brasil (NAKAGOMI, et al, 2008), sugerindo que essa vacina monovalente possivelmente criou condições em que o G2P[4] poderia adquirir vantagem seletiva sobre outros genótipos P[8].

A mais extensa investigação conduzida no Brasil, com vistas à caracterização genotípica dos RVA antes da introdução da vacina, abrangeu crianças diarreicas com idades inferiores a cinco anos em nove estados e o Distrito Federal (LEITE et al., 1996). As amostras predominantes se revelaram essencialmente as mesmas registradas em todo o mundo, expressas como segue com base na dualidade genotípica inerente às proteínas VP4 e VP7: P[8],G1, 43%; P[4],G2, 12%; P[8], G3, 6%; e P[8], G4, 6% (LINHARES, 2000).

Na região Centro-Oeste a circulação dos sorotipos G é mutuamente exclusiva, pelo menos para os genótipos G1 e G2. Desta forma, 1987-1989 o sorotipo G1 era prevalente e, em seguida, em 1990, ele foi substituído pelo sorotipo G2. Este sorotipo foi predominante até 1993, quando foi substituído pelo novo sorotipo G1 (CARDOSO et al. 2000). Observou-se índice de positividade de 23,2% para rotavirus A e, em estudos realizados anteriormente

na região Centro-Oeste do Brasil, os índices de detecção variaram de 11,8% a 37,2% em Goiânia (COSTA et al, 2004 e CARDOSO et al, 2003), sendo observado índice de 26% em Brasília (BRAGA, 2006). Segundo Andreasi et al (2007), observou-se em Mato Grosso do Sul o predomínio do genótipo G1, seguido do G4, G3 e G9. Os genótipos G1-G4 são considerados usuais, embora outros tipos G como o G5, G8, G9, G10, G11 e G12 tenham também sido detectados. Esses dados apontam para a possibilidade de mudanças na prevalência de diferentes genótipos por região. A análise em relação ao ano de detecção mostrou que, o genótipo G1 ocorreu em todos os anos com exceção de 2001, quando foram detectados todos os G4. Os genótipos G3 e G9 ocorreram em 2003.

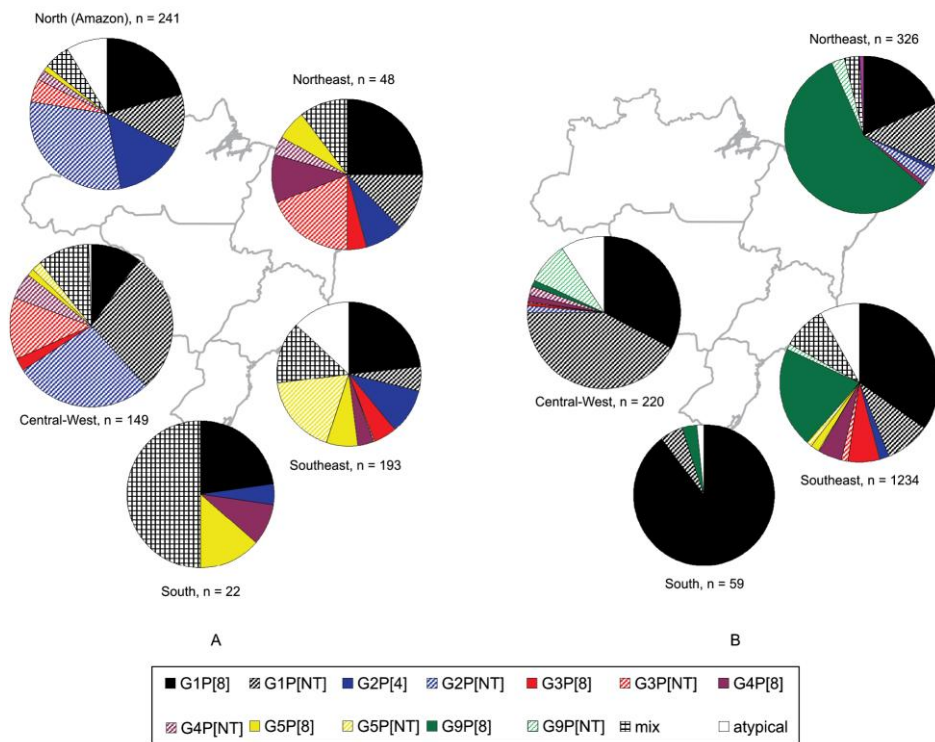


Fig. 2: rotavirus genotypes in Brazil by geographic region. A: 1982-1995 (653 positive stool samples); B: 1996-2005 (1,839 positive stool samples). (LEITE, J P G., 2008).

As investigações indicam, via de regra, que um determinado genótipo predomina durante um ou dois anos, emergindo, a partir de então, uma nova variedade antigênica dominante, o que também implica cuidado relativo a estratégias vacinais. Por outro lado, considerando a genotipagem P, todas as amostras genotipáveis foram P[8] e, como resultado, a associação G e P predominante foi G1P[8] (figura 2), o que corrobora estudos de diferentes partes do mundo.

Era pós-vacinal

Se o uso generalizado de vacinas RV terá um impacto sobre a diversidade da evolução da RVs humanos não podem ser acessados integralmente, neste momento, como a maioria dos programas de vacinação foram estabelecidos há relativamente pouco tempo (KIRKWOOD, 2010; MATTHIJNSSENS et al, 2009; PATEL et al., 2011)

Como exposto anteriormente, a vacina Rotateq foi recomendada pra uso nos Estados Unidos e alguns países da Europa, a partir de 2006 (TOM-REVZON, 2007).

O sorotipo predominante de rotavírus causando GERV varia de país para país e de ano para ano. Apenas uma combinação genótipo (G1P [8]) foi relatada em oito países europeus com dados sorotipagem completa está disponível. G1P[8] foi a combinação mais comum genótipo na Áustria (Fruhirth et al, 2001), Dinamarca (ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009), França (ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009), Alemanha (FORSTER J. et al, 2009), Espanha (FORSTER J. et al, 2009; ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009), e no Reino Unido (ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009), o que representa entre 48,6% e 84,7% das amostras de GERV genotipados nesses países.

Informações sobre sorotipos ao longo do tempo para as amostras totalmente sorotipadas de crianças menores de cinco anos de idade, estava disponível para cinco países: Dinamarca (ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009; Fischer TK et al, 2005), França (FORSTER J. et al, 2009; ITURRIZA-GOMARA M. et al; 2009; DE ROUGEMONT A. et al, 2009), Itália (FORSTER J. et al, 2009; DE DONNO A. et al, 2009; ANSALDI F. et al, 2008), Espanha (FORSTER J. et al, 2009; GUTIERREZ-GIMENO M. V. et al, 2009; ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009; VILLENA C. et al, 2003) e Reino Unido (FORSTER J. et al, 2009; ITURRIZA-GOMARA M. et al, 2009; ITURRIZA-GOMARA M. & DALLMAN T. et al, 2009; ITURRIZA-GOMARA M., 2008) (Figura 3). No entanto, no exame da evolução da distribuição genotípica e predominância ao longo do tempo, não fomos capazes de discernir todas as tendências globais na distribuição sorotipo na região. Isso ocorre porque o sorotipo predominantes

parecem mudar em uma temporada para outra dentro de cada país, e pode até variar de região para região dentro do mesmo país.

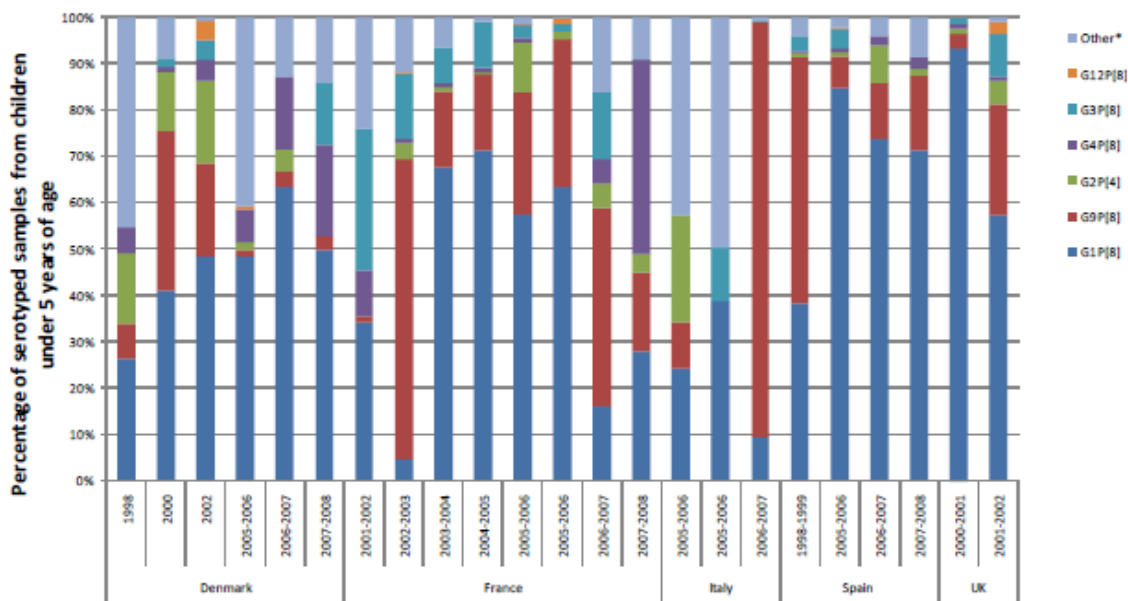


Figure 3 Distribution of genotype combinations in Western Europe over time, from recent literature. *Other includes rare genotype combinations, mixed genotype combinations and non-typable and partially typable samples.

Fonte: Ogilvie, I., 2012

Curiosamente, 129 de 199 amostras de RVA positivo coletadas 2006-2007 no Brasil foram caracterizados como G2P[4] ou G2P[NT]. Estes estudos foram realizados em estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro e Sergipe, o que sugere um amplo ressurgimento deste genótipo em todo o país. Algumas amostras que foram caracterizadas como G2P [4] foram coletadas logo após a introdução da vacina contra RV-A, durante o primeiro semestre de 2006. Apesar de muitas crianças incluídas nestes estudos não serem elegíveis para vacinação completa, desde que nasceram antes de Janeiro de 2006. Argumenta-se que, nesses meses, com uma quantidade limitada de crianças totalmente vacinadas, o ressurgimento da G2P[4] provavelmente não foi associado com vacinação (LEITE, J P G., 2008).

Estudos iniciais realizados no nordeste do Brasil, após introdução da vacina também demonstrou a predominância de RVA G2P[4], em populações vacinadas (GURGEL RQ, et al, 2007 e GURGEL RQ, CORREIA JB, CUEVAS LE, 2008). Além disso, a aparente extinção de RV não-G2 de circulação foi associado com uma redução significativa na frequência de detecção de RVA em crianças com gastroenterite (GURGEL RQ, CORREIA JB, CUEVAS LE,

2008). Este sugere que cepas G2P[4] poderiam ser, em certa medida, substituindo genótipos P[8] no período pós-vacinação.

O ressurgimento notável de G2P[4] durante os últimos anos parece refletir um fenômeno continental. Neste contexto, a recente epidemia de diarreia causada por RVA, com uma alta incidência do genótipo G2P[4], foi relatada em Honduras (FERRERA et al. 2007). A vigilância contínua em El Salvador, Guatemala e Honduras demonstrou que G2P[4] foi o genótipo mais prevalente em 2006 (68-81%) (PATEL et al. 2008). Além disso, o genótipo G2P[4] foi detectado circulando na Argentina, durante os últimos dois anos. No Paraguai, RVA caracterizados como G2P[4] foi o mais detectado em 2005, após um longo período (6 anos) da sua ausência (AMARILLA et al., 2007). Vale ressaltar que esses países sul-americanos que fazem fronteira com o Brasil ainda não tinha introduzido vacinação para o setor público e que o aumento da detecção de G2P[4] ocorreu antes da implementação da vacinação Rotarix no Brasil.

CONCLUSÃO

Declínios substanciais na carga da doença por RV foram documentados em países adotantes das vacinas contra o rotavírus inicialmente nas Américas, na Europa e na Austrália. No entanto, o impacto total da saúde pública destas vacinas não foi completamente estudada, pois foram introduzidos em alguns países da África e da Ásia (ou seja, aqueles com maior morbidade e mortalidade por doença por rotavírus).

Como vacinas contra o rotavírus são adotadas e utilizadas mais amplamente, é imperativo que as evidências dos benefícios da vacinação serem documentadas, a segurança dessas vacinas continuam a ser monitoradas, os esforços para maximizar o impacto das vacinas atuais e futuros ser feitas, e as barreiras financeiras à introdução e manutenção de programas de vacinação serem reduzidas para permitir que os países tomem

decisões informadas que estão no melhor interesse da saúde pública. Para monitorar esses parâmetros, os sistemas de vigilância sustentáveis terão de ser estabelecidas e mantidas em mais países que adotaram vacinas contra o rotavírus.

REFERÊNCIAS

ABATE H.; LINHARES A.C.; VENEGAS G. et al. Results of a hospital-based study on rotavirus gastroenteritis in Latin American children. In: 24th International Congress of Pediatrics (ICP); August 15–20, 2004; Cancun, Mexico. Abstract 656.

AMARILLA A.; ESPÍNOLA E. E.; GALEANO M. E.; FARIÑA N.; RUSSOMANDO G.; PARRA G. I.. Rotavirus infection in the Paraguayan population, from 2004 to 2005: high incidence of rotavirus strains with short electropherotype in children and adults. *Med Sci Monit.* 2007;13:CR333–7.

ANDREASI M. A. S.; BATISTA S. M. F.; TOZETTI I. A.; OZAKI C. O.; NOGUEIRA M. M.; FIACCADORI F. S.; BORGES A. M. T.; SANTOS R. A. T.; CARDOSO D. D. P.. Rotavirus A among hospitalized infants, up to three years of age, with acute gastroenteritis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(4):411-414, julho, 2007.

ANSALDI F.; LAI P.; VALLE L.; RIENTE R.; DURANDO P.; STICCHI L.; TUCCI P.; BIASCI P.; CROVARI P.; GASPARINI R.; et al: Burden of rotavirus-associated and nonrotavirus-associated diarrhea among nonhospitalized individuals in central Italy: a 1-year sentinel-based epidemiological and virological surveillance. *Clin Infect Dis* 2008, 46:e51-e55.

ANTUNES H.; AFONSO A.; ITURRIZA M.; et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol.* 2009;45:76 –78.

ARISTA S.; VIZZI E.; MIGLIORE M. C.; DI ROSA E.; CASCIO A.. High incidence of G9P[8] rotavirus infections in Italian children during the winter season 1999–2000. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:711–4.

BÁNYAI K.; GENTSCH J. R.; SCHIPP R.; JAKAB F.; BENE J.; MELEGH B.; GLASS R. I.; SZUCS G.. Molecular epidemiology of human P[8],G9 rotaviruses in Hungary between 1998 and 2001. *J Med Microbiol.* 2004;53:791–801.

BERNSTEIN D. I.. Live attenuated human rotavirus vaccine, Rotarix. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006; 17:188–94.

BRESEE J. S.; GLASS R. I.; IVANOFF B. & GENTSCH J. R., 1999. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine*, 17: 2207-2222.

BOOM J. A.; TATE J. E.; SAHNI L. C.; et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics.* 2010;125:e199–e207.

BRYCE J.; BOSCHI P. C.; SHIBUYA K.; BLACK R. E.. (WHO) estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005; 365:1147–52.

BRUNET J. P.; COTTE-LAFFITTE J.; LINXE C.; et al. Rotavirus infection induces an increase in intracellular calcium concentration in human intestinal epithelial cells: roles in microvillar actin alteration. *J Virol* 2000; 74:2323-2332.

CARDOSO D. D. P.; SOARES C. M. A.; AZEVEDO M. S. P.; LEITE J. P. G.; MUNFORD V.; RÁCZ M. L. Serotypes and subgroups of rotavirus isolated from children in Central Brazil. *J Health Popul Nutr*, 2000. 18: 39-43.

CARDOSO D. D. P.; SOARES C. M. A.; SOUZA M. B. L. D.; AZEVEDO M. S. P.; MARTINS R. M. B.; QUEIROZ D. A. O.; BRITO W. M. E. D.; MUNFORD V.; RACZ M. L. Epidemiological Features of Rotavirus Infection in Goiânia, Goiás, Brazil, from 1986 to 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 98(1): 25-29, January 2003.

CARVALHO-COSTA F. A.; ARAÚJO I. T.; SANTOS DE ASSIS R. M., et al. Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:95–97.

CHANG H. G.; GLASS R. I.; SMITH P. F.; CICIRELLO H. G.; HOLMAN R. C.; MORSE D. L. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22:808–814. doi: 10.1097/01.inf.0000086404.31634.04.

COIRO, J. R. R.; DE ALMEIDA-NETO A. J.; HEUSER M. C. F.; BENDATI M. M. A. & VASCONCELOS V. L.. Acute enteritis associated with rotavirus presence in Brazilian children: Evaluations on the prevalence, therapy and age group. *Journal of Diarrhoeal Diseases Research*, 1985; 3:78-83.

COOK S. M.; GLASS R.I.; LEBARON C.W.; et al. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990;68:171-177.

CORREIA J. B.; PATEL M. M.; NAKAGOMI O.; et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (*Rotarix*) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P_4_ strains in Brazil. *J Infect Dis*. 2010;201:363–369.

COSTA P. S. S.; CARDOSO D. D. P.; GRISI S. J. F. E.; SILVA P. A.; FIACCADORI F.; SOUZA M. B. L. D.; SANTOS R. A. T.. Infecções por Rotavirus A: genotipagem e implicações vacinais. *J. Pediatr: (Rio J.)* vol.80 no.2 Porto Alegre Mar:/Apr: 2004

CUBITT W. D.; STEELE A. D.; ITURRIZA M.. Characterisation of rotaviruses from children treated at a London hospital during 1996: emergence of strains G9P2A[6] and G3P2A[6]. *J Med Virol*. 2000;61:150–4.

De Donno A.; Grassi T.; Bagordo F.; Idolo A.; Cavallaro A.; Gabutti G.. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006-2007. *BMC Infect Dis* 2009, 9:43.

DE GRAZIA S.; RAMIREZ S.; GIAMMANCO G. M.; COLOMBA C.; MARTELLA V.; LO BIUNDO C.; MAZZOLA R.; ARISTA S.. Diversity of human rotaviruses detected in Sicily, Italy, over a 5-year period (2001–2005). *Arch Virol*. 2007;152:833–7.

DE GRAZIA S.; MARTELLA V.; COLOMBA C.; CASCIO A.; ARISTA S.; GIAMMANCO G. M.. Genetic characterization of G3 rotaviruses detected in Italian children in the years 1993–2005. *J Med Virol*. 2009;81:2089–95.

DENNEHY P. H.. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:S103-S105.

DE ROUGEMONT A.; KAPLON J.; LEBON P.; HUET F.; DENIS F.; ALAIN S.; FOURCADE L.; GROSJEAN J.; EL HAJJE M. J.; GENDREL D., et al: Unexpected substitution of dominant rotavirus G genotypes in French hospitalized children over five consecutive seasons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009, 28:403-407.

DEY S. K., HAYAKAWA Y., RAHMAN M., et al. G2 strain of rotavirus among infants and children, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:91–94.

DESSELBERGER U.; WOLLESWINKEL-VAN DEN BOSCH J.; MRUKOWICZ J.; RODRIGO C.; GIAQUINTO C.; VESIKARI T.. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S30–41.

DOMINGUES A. L. S.; SILVA M. H.; GOUVEA V. Biotin-psoralen cDNA amplicons for genotyping rotavirus strains by dot hybridization assay. *J Virol Methods* 2007; 140: 228-31.

DOMINGUES A. L. S.; MORAIS A. T. S.; CRUZ R. L.; MOREIRA L. P.; GOUVEA V. S.. Rotavirus-associated infantile diarrhea in Uberaba, Minas Gerais, on the wake of the Brazilian vaccination program. *J Clin Virol* 2008; 43: 298-301.

D'SOUZA R. M.; HALL G.; BECKER N. G.. Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhea in children under 5 years of age. *Epidemiol Infect* 2008; 136:56-64.

ESTES M. K.. Rotaviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1747-1785.

ESTES M. K. & KAPIKIAN A. Z.. Rotaviruses. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M.; GRIFFIN, D. E.; et al., eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007: 1917-74.

FERRERA A.; QUAN D.; ESPINOZA F.. Increased prevalence of genotype G2P(4) among children with rotavirus-associated gastroenteritis in Honduras. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC; 2007 Mar 31–Apr 04; Munich. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2007.

FISCHER T. K.; EUGEN-OLSEN J.; PEDERSEN A. G.; MOLBAK K.; BOTTIGER B.; ROSTGAARD K.; NIELSEN N. M.. Characterization of rotavirus strains in a Danish population: high frequency of mixed infections and diversity within the VP4 gene of P[8] strains. *J Clin Microbiol* 2005, 43:1099-1104.

FISCHER WALKER C. L. & BLACK R. E.. Zinc for the treatment of diarrhea: effect on diarrhea mortality, severe morbidity and diarrhea incidence. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(Suppl 1):i63–69.

FORSTER J.; GUARINO A.; PAREZ N.; MORAGA F.; ROMAN E.; MORY O.; TOZZI A. E.; DE AGUILETA A. L.; WAHN U.; GRAHAM C., et al: Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis

among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009, 123:e393-e400.

FRUHWIRTH M.; HEININGER U.; EHLKEN B.; PETERSEN G.; LAUBEREAUB.; MOLL-SCHULER I.; MUTZ I.; FORSTER J.. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20:784-791.

GENTSCH J. R.; LAIRD A. R.; BIELFELT B.; GRIFFIN D. D.; BANYAI K.; RAMACHANDRAN M.; et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005; 192:146-59; PMID:16088798; <http://dx.doi.org/10.1086/431499>.

GLASS R.I.; BRESEE J.; JIANG B.; et al. Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Found Symp* 2001; 238:5-25.

GLASS, R. I.; PARASHAR, U. D.; BRESEE, J. S.; TURCIOS, R.; FISCHER, T. K.; WIDDOWSON, M-A.; JIANG, B.; GENTSCH, J. R. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006; **368**: 323–332. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68815-6.

GOVEIA, M.G.; DINUBILE, M. J.; DALLAS, M. J.; HEATON, P. M.; KUTER, B.J. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency, *Pediatr Infect Dis J* **27** (July (7)) (2008), p. 656–658.

GOUVEA, V. S.; DIAS, G. S.; AGUIAR, E. A.; PEDRO, A. R.; FICHMAN, E. R.; CHINEM, E. S.; GOMES, S. P.; DOMINGUES A. L. S.. Acute Gastroenteritis in a Pediatric Hospital in Rio de Janeiro in Pre- and Post-Rotavirus Vaccination Settings, *The Open Virology Journal*, 2009, 3, 26-30.

GRAHAM, D. Y.; DUFOUR, G. R.; ESTES, M. K. Minimal infective dose of rotavirus. *Arch Virol* 1987; 92:261-271.

GREENBERG, H. B. & ESTES, M. K. Rotaviruses: From Pathogenesis to Vaccination. *Gastroenterology* 2009; 136:1939-1951.

GUERRANT, R. L.; KIRCHOFF, L. V.; SHIELDS, D. S.; NATIONS, M. K.; LESLIE, J.; SOUZA, M. A.; ARAUJO, J. G.; CORREIA, L. L.; SAUER, K. T.; MCCLELLAND, K. E.; TROWBRIDGE, F. L.; HUGHES, J. M.. Prospective study of diarrheal illnesses in Northeastern Brazil: patterns of disease, nutritional impact, etiologies and risk factors. *J Infect Dis* . 1983, 148: 986-997.

GULATI, B. R.; DEEPA, R.; SINGH, B. K.; DURGA RAO, C.. Diversity in Indian equine rotaviruses: identification of genotype G10, P6[1] and G1 strains

and a new VP7 genotype (G16) strain in specimens from diarrhea foals in India. *J Clin Microbiol.* 2007, 45: 972-978.

GURGEL, R. Q.; CORREIA, J. B.; CUEVAS, L. E.. Effect of rotavirus vaccination on circulating virus strains. *Lancet.* 2008; 371:301–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60164-6

GURGEL, R. Q.; CUEVAS, L. E.; VIEIRA, S. C. F.; BARROS V. C. F.; FONTES, P. B.; SALUSTINO, E. F., et al. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1571–3.

GURGEL, R. G.; BOHLAND, A. K.; VIEIRA, S. C.; OLIVEIRA, D. M.; FONTES, P. B.; BARROS, V. F., et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in Northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterol* 2009; 137:1970–5.

GUSMÃO, R. H. P.; MASCARENHAS, J. D. P.; GABBAY, Y. B.; LINS-LAINSON, Z.; RAMOS, F. L. P.; MONTEIRO, T. A. F.; VALENTE, S. A.; FAGUNDES-NETO, U. & LINHARES, A. C.. Rotavirus subgroups, G serotypes, and electrophoretotypes in cases of nosocomial infantile diarrhoea in Belém, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1999; 45:81-86.

GUTIERREZ-GIMENO, M. V.; MARTIN-MORENO, J. M.; DIEZ DOMINGO, J.; ASENSI-BOTET, F.; HERNADEZ-MARCO, R.; CORRECHER-MEDINA, P.; SANCHEZ-FAUQUIER, A.. Nosocomial Rotavirus Gastroenteritis in Spain: A Multicentre Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2009.

HASING, M. E.; TRUEBA, G.; BAQUERO, M. I., et al. Rapid changes in rotaviral genotypes in Ecuador. *J Med Virol.* 2009;81:2109 –2113.

HAGBOM, M.; ISTRATE, C.; ENGBLOM, D.; KARLSSON, T.; RODRIGUEZ-DIAZ, J.; BUESA, J.; TAYLOR, J. A.; LOITTO, V.; MAGNUSSON, K.; AHLMAN, H.; LUNDGREN, O.; SVENSSON, L. (2011) Rotavirus Stimulates Release of Serotonin (5-HT) from Human Enterochromaffin Cells and Activates Brain Structures Involved in Nausea and Vomiting. *PLoS Pathog.* 2011; 7(7): e1002115. doi:10.1371/journal.ppat.1002115.

ITURRIZA-GÓMARA, M.; ISHERWOOD, B.; DESSESLBERGER, U.; GRAY, J. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol.* 2001;75:3696–705.

ITURRIZA-GOMARA, M.; KANG, G.; GRAY, J. Rotavirus genotyping: keeping up with an evolving population of human rotaviruses. *J Clin Virol*. 2004;31:259–65.

ITURRIZA-GOMARA, M.; SIMPSON R.; PERAULT, A. M.; REDPATH, C.; LORGELLY, P.; JOSHI D.; MUGFORD, M.; HUGHES, C. A.; DALRYMPLE, J.; DESSELBERGER, U., et al: Structured surveillance of infantile gastroenteritis in East Anglia, UK: incidence of infection with common viral gastroenteric pathogens. *Epidemiol Infect* 2008, 136:23-33.

ITURRIZA-GOMARA, M.; ELLIOT, A. J.; DOCKERY, C.; FLEMING, D. M.; GRAY, J. J. Structured surveillance of infectious intestinal disease in pre-school children in the community: 'The Nappy Study'. *Epidemiol Infect* 2009, 137:922-931.

ITURRIZA-GOMARA, M.; DALLMAN, T.; BANYAI, K.; BOTTIGER, B.; BUESA, J.; DIEDRICH, S.; FIORE, L.; JOHANSEN, K.; KORSUN, N.; KRONEMAN, A., et al. Rotavirus surveillance in europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis* 2009, 200(Suppl 1): S215-S221.

KAPIKIAN, A. Z. & CHANOCK, R. M.. Rotaviruses. In: *Virology* (B. N. Fields, D. M. Knipe & P. M. Howley, eds.), 1996 pp. 1657-1708, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

KHAMRIN, P.; PEERAKOME S.; TONUSIN S., et al. Changing pattern of rotavirus G genotype distribution in Chiang Mai, Thailand from 2002 to 2004: decline of G9 and reemergence of G1 and G2. *J Med Virol* 2007; 79: 1775-82.

KIRKWOOD, C. D.; CANNAN, D.; BONIFACE, K.; et al. Australian Rotavirus Surveillance Group. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2007/2008. *Commun Dis Intell*. 2008;32:425– 429.

KOOPMANS, M. & BROWN, D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl*. 1999; **88**:14–19. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb14320.x.

LAIRD, A. R.; GENTSCH, J. R.; NAKAGOMI, T.; NAKAGOMI, O.; GLASS, R. I. Characterization of serotype G9 rotavirus strains isolated in the United States and India from 1993 to 2001. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3100–11.

LANZIERI, T. M.; COSTA, I.; SHAFI, A. F.; CUNHA, M. H.; ORTEGA-BARRIA, E.; LINHARES, A. C., et al. Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children <5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:673–5.

LEITE, J. P.; CARVALHO-COSTA, F. A.; LINHARES, A. C. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:745–753.

LE ROUX, P.; MARSHALL, B.; TOUTAIN, F.; MARY, J-F.; PINON, G.; BRIQUET, E.; LE LUYER, B. Nosocomial viral infections in a pediatric service: example of rotaviral gastroenteritis and respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Pediatr*. 2004;11:908–915. doi: 10.1016/j.arcped.2004.04.022.

LEVY, K.; HUBBARD, A.E.; EISENBERG, J.N. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008.

LINHARES, A. C.; GABBAY, Y. B.; FREITAS, R. B.; TRAVASSOS-DA-ROSA, E. S.; MASCARENHAS, J. D. P. & LOUREIRO, E. C. B., 1989a. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belém, Brazil. *Epidemiology and Infection*, 102: 129-145.

LINHARES, A. C.. Rotavirus infection in Brazil: Epidemiology, immunity, and potential vaccination. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 1997 1: 248-293.

LINHARES, A. C. & BRESEE, J. S.. Rotavirus vaccine and vaccination in Latin América. *Rev. Panam Salud Publica* 2000; 8:305-331.

LINHARES, A. C.. Epidemiologia das infecções por rotavirus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad. Saúde Publica*, Rio de Janeiro, jul-set 2000; 16(3): 629-646.

LINHARES, A. C.; VELÁQUEZ, F. R.; PÉREZ-SCHAEL, I., et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo controlled phase III study. *Lancet*. 2008; 371:1181–1189.

LINHARES, A. C.; STUPKA, J. A.; CIAPPONI, A.; BARDACH, A. E.; GLUJOVSKY, D.; ARUJ, P. K., et al. Burden and circulating strains of rotavirus infection in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis.. Poster presente dat the 9th International Rotavirus Symposium. 2010.

LINHARES, A. C.; STUPKA, J. A.; CIAPPONI, A.; BARDACH, A. E.; GLUJOVSKY, D.; ARUJ, P. K., 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.

LÓPEZ, P.; LINHARES, A.; PÉREZ-SCHAEL, I. et al. Early protection against severe rotavirus gastroenteritis—RIX4414 experience in Latin America. In: 24th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID); May 3–5, 2006; Basel, Switzerland. Abstract 462.

MARTELLA, V.; TERIO, V.; DEL GAUDIO, G.; GENTILE, M.; FIORENTE, P.; BARBUTI, S.; BUONAVOGLIA, C. Detection of the emerging rotavirus G9 serotype at high frequency in Italy. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3960–3.

MARTELLA, V.; CIARLET, M.; BÁNYAI, K.; LORUSSO, E.; ARISTA, S.; LAVAZZA, A.; PEZZOTTI, G.; DECARO, N.; CAVALLI, A.; LUCENTE, M. S.; CORRENTE, M.; ELIA, G.; CAMERO, M.; TEMPESTA, M.; BUONAVOGLIA, C.. Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) genotype in Italian swine herds. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 577-580.

MATTHIJNSSENS, J.; CIARLET, M.; HEIMAN, E.; ARIJIS, I.; DELBEKE, T.; McDONALD, S. M.; PALOMBO, E. A.; ITURRIZA-GÓMARA, M.; MAES, P.; PATTON, J. T.; RAHMAN, M.; VAN RANST, M.. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J Virol* 2008 82: 3204-3219.

MATTHIJNSSENS, J.; RAHMAN, M.; VAN RANST, M.. Two out of the 11 genes of an unusual human G6P[6] rotavirus isolate are of bovine origin. *J Gen Virol* 2008; 89:2630-2635.

MILNE, R.; GRIMWOOD, K. Should rotavirus vaccines be included in the national immunization program of a small developed country?; 2009. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 9(5), 401-404.

MORRIS, A. P.; SCOTT, J. K., BALL, J.M.; et al. NSP4 elicits age-dependent diarrhea and Ca²⁺ mediated I(-) influx into intestinal crypts of CF mice. *Am J Physiol* 1999; 277:G431-G444.

MUNFORD, V.; GILIO, A. E.; SOUZA, E. C.; CARDOSO, D. M.; CARDOSO, D. D. P.; BORGES, A. M. T.; COSTA, P. S. S.; MELGAÇO, I. A. M. M.; ROSA, H.; CARVALHO, P. R. A.; GOLDANI, M. Z.; MOREIRA, E. D.; SANTANA, C.; KHOURY, A. E.; IKEDO, F.; RÁCZ, M. L.. Rotavirus

Gastroenteritis in Children in 4 Regions in Brazil: A Hospital-Based Surveillance Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009, 200: S106-113.

MUNFORD, V.; GILIO, A. E.; DE SOUZA, E. C., et al. Rotavirus gastroenteritis in children in 4 regions in Brazil: a hospital-based surveillance study. *J Infect Dis.* 2009;200:S106 –S113

MUNFORD, V.; SOUZA, E. C.; CARUZO, T. A. R.; MARTINEZ, M. B.; RÁCZ, M. L.. Serological and molecular diversity of human rotavirus in São Paulo, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2007, 38: 459-466.

MUNOS, M. K.; WALKER, C. L.; BLACK, R. E.. The effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality. *Int J Epidemiol* 2010; 39:56–62.

MURPHY, T. V.; GARGIULLO, P. M.; MASSOUDI, M. S.; NELSON, D. B.; JUMAAN, A. O.; OKORO, C. A.; et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564–72.

NAKAGOMI, T.; CUEVAS, L. E.; GURGEL, R. G.; ELROKHSI, S. H.; BELKHIR, Y. A.; ABUGALIA, M., et al. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol.* 2008;153:591-3.

PANOZZO, C. A.; TATE, J.E., et al. NATIONAL RESPIRATORY AND ENTERIC VIRUS SURVEILLANCE SYSTEM. Reduction in rotavirus after vaccine introduction—United States, 2000—2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58:1146 –1149.

OGILVIE, I.; KHOURY, H.; GOETGHEBEUR, M. M., EL KHOURY, A. C.; GIAQUINTO, C.. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:62. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/62>

OLIVEIRA, C. S. & LINHARES, A. C., 1999. Rotavírus: Aspectos clínicos e prevenção. *Jornal de Pediatria*, 75 (Sup. 1):S91-S102.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Weekly epidemiological Record/2007. No. 32; 82: 285-296. Disponível em: <http://www.who.int/wer>. Acesso em: 14 jun. 2010.

PATEL, M. M.; OLIVEIRA, L. H.; BISPO, A. M.; GENTSCH, J.; PARASHAR, U. D.. Rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:863–5.

PARASHAR, U. D.; GIBSON, C. J.; BRESEE, J. S.; GLASS, R. I. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006; **12**:304–306.

PARASHAR, U. D.; HUMMELMAN, E. G.; BRESSE, J. S.; MILLER, M. A.; GLASS, R. I.. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; **9**:565-72.

PHUA, K. B.; LIM F. S.; LAU, Y. L., 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 –5941.

RAY, P.G.; KELKAR, S.D.; WALIMBE, A.M., et al. Rotavirus immunoglobulin levels among Indian mothers of two socio-economic groups and occurrence of rotavirus infections among their infants up to six months. *J Med Virol* 2007; **79**:341-349.

RAHMAN, M.; MATTHIJNSSENS, J.; GOEGEBUER, T.; DE LEENER, K.; VANDERWEGEN, L.; VAN DER DONCK, I.; VAN HOOVELS, L.; DE VOS, S.; AZIM, T.; VAN RANST, M.. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999–2003. *J Clin Virol*. 2005; **33**:1–6.

RAHAMAN, M.; SULTANA, R.; AHAMED, G.; et al. Prevalence of G2P[4] and G12P[6] rotavirus, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**:18-24.

RAHMAN, M.; SULTANA, R.; AHMED, G.; NAHAR, S.; HASSAN, Z. M.; SAIADA, F., et al. Prevalence of G2P[4] and G12P[6] rotavirus, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2007; **13**:18–24.

REIDY, N.; O'HALLORAM, F.; FANNING, S.; CRYAN, B.; O'SHEA, H. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001–2004. *J Med Virol*. 2005; **77**:571–8

RICHARDSON, V.; HERNADEZ-PICHARDO, J.; QUINTANAR-SOLARES, M.; ESPARZA A. M.; JOHNSON, B.; GOMEZ-ALTAMIRANO, C. M.; et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 2010; **362**:299–305.

RUIZ-PALACIOS, G. M.; PEREZ-SCHAEL, I.; VELAZQUEZ, F. R.; ABATE, H.; BREUER, T.; CLEMENS, S. C., et al.; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; **354**:11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa052434.

RUIZ, P. G. M.; PEREZ, S. I.; VELAZQUEZ, F. R., et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:11–22.

SÁFADI, M. A.; BEREZIN, E. N.; MUNFORD, V.; ALMEIDA, F. J.; DE MORAES, J. C.; PINHEIRO, C. F., et al. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr InfectDisJ* 2010 [Epub ahead of print].

SALINAS, B.; SCHAEEL, I. P.; LINHARES, A. C., et al. Evaluation and safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-16.

SALVADOR, P. T. C. O.; ALMEIDA, T. J.; ALVES, K. Y. A.; DANTAS, C. N.. The rotavirus disease and oral human rotavirus vaccination in the Brazilian scenario: na integrative literature review. *Ciência e Saúde Coletiva*, 16(2): 567-574, 2011.

SÁNCHEZ-FAUQUIER, A.; WILHELMI, I.; COLOMINA, J.; CUBERO, E.; ROMAN, E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2004; 42:1609–1613. doi: 10.1128/JCM.42.4.1609-1613.2004.

SÁNCHEZ-FAUQUIER, A.; MONTERO, V.; MORENO, S.; SOLÉ, M.; COLOMINA, J.; ITURRIZA-GOMARA, M.; REVILLA, A.; WILHELMI, I.; GRAY, J.. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1536–41.

SANTOS, N. & HOSHINO, Y., 2004. Global distribution of rotavirus serotypes/ genotypes and its implication for the development and amplementation of an effective rotavirus vaccine. *Reviews in Medical Virology* 2005; 15: 29-56.

SOARES, W. K.; GOLDBERG, E.; TAMIMI, G.; PITAN, O. C.; LEIBOVICI, L.. Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002848.

SARTORI, A. M.; VALENTIM, J.; DE SOÁREZ, P. C.; NOVAES, H. M. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23:92-100.

SORIANO-GABARRÓ, M.; MRUKOWICZ, J.; VESIKARI, T.; VERSTRAETEN, T. Burden of rotavirus disease in European countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; **25**(suppl 1):S7–S11.

TRAA, B. S.; FISCHER WALKER, C. L.; MUNOS, M.; BLACK, R. E. Antibiotics for the treatment of dysentery in children. *Int J Epidemiol.* 2010;39(Suppl 1):i70–74.

TSUGAWA, T.; HOSHINO, Y. Whole genome sequence and phylogenetic analyses reveal human rotavirus G3P[3] strains Ro1845 and HCR3A are examples of direct virion transmission of canine/ feline rotaviruses to humans. *Virology* 2008; 380:344-353.

TURCIOS, R. M.; CURNS, A. T.; HOLMAN R. C., et al. Temporal and geographic trends of rotavirus activity in the United States, 1997-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:451-454.

VAN DAMME, P.; GIAQUINTO, C.; HUET, F.; GOTHEFORS, L.; MAXWELL, M.; WIELEN, M. Van der. on behalf of the REVEAL Study Group. Multicentre prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis.* 2007;**195**(suppl 1):S4–S16. doi: 10.1086/516714.

VAN DAMME, P.; GIAQUINTO, C.; MAXWELL, M.; TODD, P.; VAN DER WIELEN, M. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004–2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis.* 2007;195:S17–25.

VERNACCHIO, L.; VEZINA, R. M.; MITCHELL, A. A.; LESKO, S. M.; PLAUT, A. G.; ACHESON, D. W. Diarrhea in American and young children in the community setting: incidence, clinical presentation and microbiology. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:2-7.

VESIKARI, T.; KARVONEN, A.; PRYMULA, R., et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007; 370:1757–1763.

VILLENA, C.; EL SENOUSY, W. M.; ABAD, F. X.; PINTO, R. M.; BOSCH, A.. Group A rotavirus in sewage samples from Barcelona and Cairo: emergence of unusual genotypes. *Appl Environ Microbiol* 2003, 69:3919-3923.

WARD, R. L. & BERNSTEIN, D. I. Rotarix: a rotavirus vaccine for the world. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:222–28.

Yen, C.; Tate, J. E.; Patel, M. M.; Cortese, M. M.; Lopman, B.; Fleming J.; Lewis, K.; Jiang, B.; Gentsch, J.; Steele, D.; Parashar, U. D..Rotavirus vaccines:Update on global impact and future priorities. *Human Vaccines* 7:12, 1282-1290; December 2011; c 2011 Landes Bioscience.

ZUCCOTTI, G.; MENEGHIN, F.; DILILLO, D.; ROMANO, L.; BOTTONE, R.; MANTEGAZZA, C.; GIACCHINO, R.; BESANA, R.; RICCIARDI, G.; STERPA, A.; ALTAMURA, N.; ANDREOTTI, M.; MONTRASIO, G.; MACCHIN, L.; PAVAN, A.; PALADINI, S.; ZANETTI, A.; RADAELLI, G. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infect Dis.* 2010;10:218.