

ROTAVIRUS: UM IMPORTANTE AGENTE DE INFECÇÃO PEDIÁTRICA

Rotaviruses: the most common cause of severe infection in children

Ana Paula Cueto¹ e Sandra Trevisan Beck²

RESUMO

Uma das causas mais comuns de desidratação provocada por diarreia em crianças em todo mundo é a infecção por rotavírus. Este agente etiológico lidera as causas de gastroenterites não bacterianas, podendo infectar crianças em qualquer idade e também adultos. Devido à existência de um grande número de genótipos e sorogrupos, o estudo epidemiológico e o diagnóstico da doença causada por rotavírus tornam-se difícil. A grande incidência global da gastroenterite por rotavírus, especialmente em países em desenvolvimento, levou ao desenvolvimento de vacinas, procurando diminuir a morbidade e a mortalidade ligada a esta infecção. O objetivo desta revisão é atualizar o profissional da saúde sobre os aspectos clínicos e laboratoriais, auxiliando no reconhecimento e rápido diagnóstico desta patologia.

Palavras chaves: crianças, diarreia, gastroenterite, rotavírus.

SUMMARY

Rotavirus is the most common cause of severe, dehydrating diarrhea in children worldwide. This virus is a leading cause of nonbacterial gastroenteritis infecting children of different ages, and adults as well. Epidemiological studies and diagnosis of rotavirus are complicated by the existence of a large number of viral serogroups and genotypes. The tremendous global incidence of rotavirus gastroenteritis, especially in developing countries, emphasizes the need for vaccines to prevent associated morbidity and mortality. Recent vaccine developments offer the promise of a reduced burden of the viral pathogen worldwide. The aim of this review was to describe the current understanding of the clinical and laboratorial aspects of the rotavirus disease, helping the professional in the recognition of the infection and early diagnosis.

Key words: children, diarrhea, gastroenteritis, rotavirus.

INTRODUÇÃO

Os Rotavírus pertencem à família Reovirus, gênero rotavírus. Possuem uma morfologia característica que os diferencia dos outros reovírus¹. A partícula viral é composta por triplo capsídeo protéico contendo o genoma de RNA de fita dupla segmentado, que codifica proteínas estruturais e não estruturais. As principais proteínas estruturais-VP4, VP6 e VP7- atuam como antígenos na indução de anticorpos neutralizantes, provocando resposta imune protetora, e formam a base da classificação atual dos rotavírus em grupos (A-H), e em dois genótipos/sorotipos principais Genótipo P (VP4) e Genótipo G (VP7)².

O grupo A é a causa mais importante de surtos de doença em seres humanos¹. Através de Reação em cadeia da Polimerase (PCR), empregando-se iniciadores específicos, tem se conseguido importantes informações sobre a epidemiologia molecular dos

rotavírus. Até o momento foram identificados 10 genótipos G (VP7) e 9 genótipos P (VP4) pertencentes ao rotavírus humano. Os tipos G1 a G4 são os mais comuns. Estudos realizados nos últimos dez anos no Brasil mostraram a circulação dos tipos mais comuns de rotavírus (G1, G2, G3, G4 e P[4], P[6] e P[8]), observando maior incidência de rotavírus tipo G1P[8] e a emergência do tipo G9, a partir de 1998².

O rotavírus é um dos mais importantes agentes etiológicos da doença diarreica na criança de modo geral. Alguns artigos sugerem que o rotavírus não causa alterações somente na mucosa intestinal, provocando a diarreia, como também podem vir a causar hepatite³, pneumonia⁴, exantema⁵, coagulação intravascular disseminada⁶ e

Trabalho realizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM/RS

¹Aluna do curso de Farmácia da UFSM

²Profª Drª adjunta da disciplina de Imunologia Clínica. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Curso de Farmácia, da UFSM.

complicações neurológicas como encefalite⁷.

Está associado a 30,0-50,0% dos casos de diarreia grave e aproximadamente a um terço das hospitalizações por diarreia, contribuindo com 800.000 mortes em todo o mundo⁸, especialmente nos países em desenvolvimento, tendo em vista os elevados índices de subnutrição². No Brasil, denota-se a maior expressão clínica dos episódios de diarreia relacionados aos rotavírus se comparados àqueles por outros patógenos, tanto na comunidade como no âmbito hospitalar. A distribuição das gastroenterites por rotavírus assume duas configurações bem distintas, onde centro-oeste e sudeste/sul brasileiros exibem marcante perfil sazonal, observando-se maior incidência nos meses mais secos (maio a setembro) diferente dos estados do Norte/Nordeste, onde tal sazonalidade não se revela tão marcante⁹.

Levantamentos epidemiológicos em escala mundial constataram a incidência de rotavírus entre 12 e 71% em crianças diarreicas com menos de três anos de idade, tornando particularmente importante esta infecção na clínica pediátrica.¹⁰

VIAS DE TRANSMISSÃO

No que diz respeito às vias de transmissão, existe alguma controvérsia na literatura médica. A via fecal-oral está bem estabelecida, é amplamente aceita, e pode ser documentada em estudos com voluntários humanos¹¹, ou através de dados epidemiológicos¹². A transmissão pessoa a pessoa parece ser a mais importante¹³. A dúvida existe em relação à transmissão por via aérea. A sobrevivência do rotavírus no ar por vários dias¹⁴, e a sua presença em secreção respiratória de crianças com pneumonia, inclusive com resposta sorológica específica⁴, já foi demonstrada. O seu padrão e rapidez de disseminação, em alguns surtos, reforçam a possibilidade da transmissão por esta via¹⁵.

Durante a fase aguda da doença, a excreção viral é grande (10 partículas/grama de fezes). O vírus é bastante resistente e estável às condições do meio ambiente, mantendo infectividade em pH de 3,0, após aquecimento a 56°C e resistindo à maioria dos detergentes e solventes. O período de excreção, embora variável, situa-se em média em seis dias nos casos sintomáticos e quatro dias nos assintomáticos¹⁶.

A maioria dos estudos relata índices variáveis de reinfecção, sendo mais elevado em pesquisas que fizeram acompanhamento do paciente desde o nascimento, sugerindo a ausência de imunidade protetora¹⁷.

PATOGENIA

Os mecanismos através dos quais os rotavírus exercem sua ação patogênica ainda não estão bem definidos, mas sabe-se que a replicação desses vírus ocorre principalmente na mucosa do jejuno, mais especificamente nas células epiteliais maduras que

revestem as vilosidades onde se dá a absorção¹⁸. Os rotavírus penetram nos enterócitos, os quais se rompem e são substituídos por células absorptivas imaturas. Essas células se caracterizam por apresentar números reduzidos de microvilosidades, embora conservem sua propriedade secretória¹⁹.

Ensaio realizado em animais gnotobióticos, infectados por rotavírus humanos, demonstraram ocorrência de grandes alterações microscópicas na mucosa intestinal, com achatamento e arredondamento celular, sendo que as células laterais e apicais das vilosidades são as mais afetadas. Tais alterações nas células da mucosa intestinal poderiam ser responsáveis pelos mecanismos que determinam a diarreia²⁰. Observa-se redução da Na/K ATPase, responsável pelo processo de absorção intestinal do sódio (Na) acoplado a glicose, havendo redução da absorção deste íon assim como da água. Os níveis de AMP cíclico se mantêm inalterados, daí excluir-se o mecanismo secretório no contexto fisiopatológico das diarreias por rotavírus. Há também redução da atividade inerente às dissacaridases, principalmente da lactase, comprometendo o desdobramento dos dissacarídeos e sua absorção, promovendo um aumento da osmolaridade no lúmen intestinal, e conseqüentemente, aumento do afluxo de líquido. O açúcar não absorvido pode sofrer ação de bactérias que colonizam as porções mais distais do intestino, resultando na eliminação de fezes com pH ácido, caracterizada pela diarreia de natureza osmótica²¹.

ROTAVÍRUS COMO AGENTE DE INFECÇÃO INFANTIL

Segundo Fernandes et al.¹⁸ os rotavírus humanos foram descobertos simultaneamente na Austrália, Inglaterra e Canadá, na década de 70.

A incidência anual e o perfil etiológico da diarreia em diferentes grupos populacionais podem variar segundo diversos fatores de risco. Favorecem ao aumento de incidência e à etiologia bacteriana os seguintes fatores: idade reduzida, deficiências nutricionais, práticas inadequadas de higiene física e alimentar, desmame precoce, aglomerações no domicílio e institucionais, ausência de saneamento básico nos locais de permanência, acesso a coleções hídricas contaminadas e período quente do ano (verão)²². Em conseqüência, nos países desenvolvidos a frequência de quadros diarreicos por criança é de apenas 0,5 a 2 episódios por lactente/ano, enquanto que nas regiões em desenvolvimento pode atingir até mais de 10 episódios/ano²³.

Uma progressiva melhora das condições de higiene e de saneamento básico da população parece estar transformando o perfil etiológico da diarreia aguda. Os

indicadores de saúde e vários estudos recentes¹ mostram uma redução das gastroenterites em geral, principalmente dos quadros bacterianos, resultando no aumento relativo dos quadros virais²⁴.

Recentes estudos avaliaram as manifestações clínicas e epidemiológicas das infecções por rotavírus em crianças com diarreia aguda onde, as manifestações clínicas como febre, vômito e desidratação prevaleceram associados à diarreia aguda causada pelo rotavírus, com um período de incubação situado entre 24 a 72 horas¹⁹⁻²⁵. Os vômitos são mais intensos e mais duradouros do que nas diarreias agudas com pesquisa de rotavírus negativa sendo este o segundo sintoma mais freqüente no quadro de rotaviriose²⁶. A febre é bastante freqüente e dura em média 2 a 3 dias. Da Costa et al.²⁷ observaram que, em relação à febre, houve ocorrência significativa nos pacientes com Rotavírus A, tendo esta sido detectada em 80,5% dos mesmos. A diarreia geralmente é aquosa e pode ser bastante profusa, levando à desidratação, apresentando quadro clínico mais grave comparado a outros enteropatógenos não coléricos. A duração da diarreia, embora variável, situa-se geralmente entre quatro a oito dias²⁸.

Na casuística de Uhnoo et al.²⁹, a duração média do quadro diarreico foi de 5,9 dias, e 21% destas crianças com rotavírus apresentaram mais de 10 episódios diarreicos por dia; somente 1% evoluiu com fezes sanguinolentas. Já para da Costa et al.²⁷ os pacientes identificados com rotavírus A tiveram uma média de 9,3 evacuações por dia; a duração da diarreia foi de 2 a 15 dias, com média de 6,3 dias mas nenhum apresentando sangue nas fezes.

Pesquisa feita por Souza et al.²⁶ observaram a detecção de rotavírus em 37,6% das crianças com diarreia aguda, em grande parte associado às bactérias (16,2%). Essa simultaneidade já havia sido observada previamente, porém em menor proporção³⁰. Portanto, a importância relativa de rotavírus e de bactérias mostrou ser assemelhada em crianças com diarreia aguda,

resultado que tem sido crescentemente observado no Brasil, assim como em outros em desenvolvimento.²⁵ Os referidos autores ressaltam que poderiam ter verificado um papel ainda maior para o agente, caso tivessem também pesquisado os rotavírus de grupo não-A.

A maior incidência do rotavírus em lactentes tem sido observada em vários estudos, por isso é recomendada a utilização da profilaxia vacinal em lactentes jovens³¹.

Em relação a faixa etária, Wyatt et al.³² observaram idade média de 15 meses nos doentes por rotavírus. Porém, Barnes et al.³³ evidenciaram somente 27,8% de infecções por rotavírus nos primeiros 12 meses de vida e 74,6% até os 24 meses de idade. Tais dados indicam que, apesar das infecções ocorrerem preferencialmente em lactentes, a faixa etária acometida pode variar, de acordo com a região, nível socioeconômico e período de realização dos estudos.

Não existe tratamento recomendado para indivíduos infectados por rotavírus. É de grande importância a hidratação do paciente, não sendo recomendado o uso de antimicrobianos e antidiarreicos.

VACINA

Ao longo das duas últimas décadas, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra rotavírus assumiu notória prioridade no âmbito de vários organismos internacionais³⁴. Sucederam-se múltiplas estratégias, abrangendo desde as tentativas pioneiras, designadas jennerianas, até o advento das vacinas ora em fase III de avaliação ou mesmo licenciadas, que se encontram representadas na tabela 1.

Tabela 1. Vacinas contra rotavírus em diferentes fases de análise ou licenciadas

Vacina	Produtor	Origem e Característica da preparação	Estágio de desenvolvimento
LLR	Lanzhou Institute of Biological Products	Ovina, tipo G10	Licenciada na China
Rota Teq®	Merk Sharp & Dohme® (EUA)	Bovino-humana pentavalente	Fase III concluída e Licenciada nos EUA
RotaRix®	GlaxoSmithKline® (Bélgica)	Humana Monovalente	Fase II concluída e Licenciada no Brasil*
RV3	Universidade de Melbourne(Austrália)	Neonatal Monovalente	Fase II
RRV-TV	NIH e Biovirx® (EUA)	Símio-Humana tetravalente	Licenciada nos EUA Não mais fabricada

*licenciada também no México, Republica Dominicana.

Fonte: Adaptada de Villa & Linhares, 2006³⁵

Os resultados com duas vacinas baseadas em vírus vivos atenuados, em mais avançado estágio de desenvolvimento (RotaRix® e RotaTeq®) revelaram excelente desempenho, porém ainda não foram realizados estudos nas regiões onde prevalece extrema pobreza (por exemplo, África e Ásia), a fim de consolidar a sua eficácia universal. Nessas comunidades, acredita-se que fatores como subnutrição, infecções por enterovírus e bactérias, por exemplo, atuam como determinantes de interferência em potencial³⁶. Ainda tem destaque uma formulação símia humana hexavalente³⁷, bem como outra compreendendo rotavírus de origem suína com o substrato a partir do qual ocorre o rearranjo genético com os sorotipos que infectam o homem³⁸. Como possíveis vacinas do futuro, ressaltam-se ainda aquelas contendo rotavírus (ou fragmentos virais) inativados, os quais são, em tese, desprovidos de qualquer risco no tocante à intussuscepção³⁶. O uso de rotavírus vivos atenuados em indivíduos sob estado de depressão imunológica (os infectados pelo HIV, por exemplo) também reserva restrições, aspecto a requerer elucidação premente.

A meta prevista pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no contexto do desenvolvimento das vacinas contra rotavírus estabelece imunização compreendendo 60 a 80% das crianças do planeta nos próximos 10 anos. Com isso, estima-se reduzir em 50 a 60% o número de óbitos e hospitalizações associados aos rotavírus em todo o mundo³⁹.

De forma complementar e para tornar mais oportuna a adoção de medidas de controle, impõe-se o aperfeiçoamento da vigilância das doenças diarreicas, atualmente implantada em todos os estados brasileiros, adequando-a a detecção de epidemias, nas quais sejam identificados os sorotipos circulantes e novos e emergentes sorotipos causando impacto nas estratégias vacinais. Nesse contexto, vem sendo assegurada a ampliação da realização de exames pela rede nacional de laboratórios de saúde pública.

No Brasil o Ministério da Saúde (MS) introduziu a vacina RotaRix® contra rotavírus no calendário básico de vacinação em março de 2006, oferecendo gratuitamente a todas as crianças menores de seis meses⁴⁰.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial específico é a investigação do vírus nas fezes do paciente. A época ideal para detecção do vírus nas fezes vai do primeiro ao quarto dia de doença, período de maior excreção viral.

Os métodos laboratoriais aplicados para o diagnóstico da infecção por rotavírus não apresentaram muito progresso ao longo dos anos. Algumas técnicas utilizadas desde 1978 continuam sendo aplicadas. Os métodos existentes vão desde a visualização de partículas virais por microscopia eletrônica⁴¹, até metodologias de ensaio imunoenzimático (EIE) para detecção de antígeno,

eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA) para a análise do genoma viral e PCR para genotipagem².

Um novo método proposto por Silveira WC em dissertação de mestrado da Fundação Oswaldo Cruz, apresenta custo reduzido e maior precisão nos resultados. O novo método é baseado no teste imunológico de aglutinação em látex. Uma gota de amostra das fezes diarreicas do paciente é colocada sobre a superfície de uma lâmina, onde agregam anticorpos específicos para os antígenos do rotavírus. Se o resultado for positivo, a amostra, que inicialmente teria aspecto homogêneo de um disco leitoso, assume aspecto particulado, devido à ação do anticorpo sobre o vírus. A nova técnica apresenta excelente especificidade, é rápida, permitindo a rápida hidratação do paciente, o que é crucial nesta patologia. Além disso, é capaz de revelar a doença em amostras com concentrações muito baixas de rotavírus⁴².

CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O caráter severo dos episódios diarreicos associados aos rotavírus é de reconhecimento universal, com maior impacto nos países do Terceiro Mundo.

No contexto dos estudos epidemiológicos nacionais as infecções por rotavírus de origem nosocomial ainda representam um aspecto pouco explorado. Sabe-se que os quatro sorotipos reconhecidos como de importância epidemiológica universal [G (de glicoproteína)1, G2, G3 e G4] ocorrem no Brasil⁴³, sendo a infecção por rotavírus uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade, principalmente nos primeiros anos de vida, levando a quadro de diarreia aguda na criança.

O surgimento e disseminação de novas cepas de rotavírus é motivo de preocupação global, que tem estimulado o desenvolvimento de novas vacinas candidatas, para uso global ou regional⁴⁴. Contudo, até 20% das cepas isoladas no Brasil não são típicas e as infecções mistas por rotavírus têm sido identificadas em cerca de 10% dos casos, em mais de uma região brasileira⁴⁵. Isto indica que possivelmente a proteção conferida pelas novas vacinas podem não ter a eficácia esperada.⁴⁶

Embora haja muitos dados referentes à incidência das infecções por rotavírus, principalmente abordando as infecções hospitalares, a ampliação e incentivo da vigilância epidemiológica poderiam ajudar a compreender melhor o comportamento deste vírus, possibilitando ações que minimizem sua ação patogênica.

A adoção de um protocolo técnico-operacional padronizado auxiliaria no conhecimento do impacto da doença no país, realçando os aspectos da morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher BD. *Vírus de RNA de fita dupla: os reoviridae - Microbiologia Ilustrada*; 1ª Ed. São Paulo -SP, Artmed Editora, 2004 ; 407-10.
2. Vranjac A. Diarréia e Rotavírus. *Rev Saúde Pública* 2004; 38 (6): 844-5.
3. Gilger et al. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr* 1992; 120: 912-17.
4. Santosham M et al. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr* 1983;103: 583-85.
5. Ruzicka T, Rosendahl C, Braun-Falco O . A probable case of rotavirus exanthema. *Arch Dermatol* 1985; 121: 253-54.
6. Limbos MA, Lieberman JM. Disseminated intravascular coagulation associated with rotavirus gastroenteritis: Report of two cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 834-36.
7. Yoshida A, et al. Rotavirus encephalitis: Detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14: 914-16.
8. Parashar UD, Hummelman EG, Breese JS, Miller AM, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis* 2003; 9: 565-72.
9. Linhares AC. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 2000, 16(3):629-646.
10. De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrheal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ* 1985; 63:569-83.
11. Middleton PJ et al. Orbivirus acute gastroenteritis of infancy. *Lancet* 1974; 7:1241-45.
12. Kim HW et al. Human reovirus-like agent infection. Occurrence in adult contacts of pediatric patients with gastroenteritis. *JAMA* 1977; 235:404-07.
13. Halvorsrud I & Orstanik I. An epidemic of rotavirus associated gastroenteritis in a nursing home for the elderly. *Scand. J. Infect. Dis.* 1980; 72:161-65.
14. Sattar SA et al. Effect of relative humidity on the airborne survival of rotavirus *Appl. Environ. Microbiol* 1984; 47(4): 879-81.
15. Foster SO et al. Gastroenteritis due to rotavirus in an isolated pacific island group: an epidemic of 3439 cases. *J. Infect Dis* 1980; 77: 32-35.
16. Barnes GL. Viral gastroenteritis in children. *N.Z. Med. J* 1975;81: 494-97.
17. Costa PSS et al. Infecções e reinfecções por Rotavírus A: genotipagem e implicações vacinais. *J Pediatría* 2004; 80(2):109-22.
18. Fernandes JV et al. Detecção de rotavírus nas fezes de crianças com diarréia aguda. *J Pediatr* 2000; 76(4): 300-4.
19. Cauás RC et al. Diarréia por rotavírus em crianças desnutridas hospitalizadas no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant* 2006; 6 (Supl 1): S77-S83.
20. Mebus CA et al. Diarrhea in gnotobiotic calves caused by the reovirus-like agent of human infantile gastroenteritis. *Infect. Immun* 1976; 14: 471-75.
21. Pereira HG, Linhares AC. Candeias JAN. National laboratory surveillance of viral agent of gastroenteritis in Brazil. *Bull Pan American Health Org* 1994; 27:224-33.
22. Blacke PA, et al. Pathogen-specific risk factors and protective factors for acute diarrhea disease in urban Brazilian infants. *J Infect Dis.* 1993; 167:627-32.
23. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special setting, and etiologies. *Rev Infect Dis.* 1990; 12(S):41S-50S.
24. DATASUS - Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Indicadores Básicos de Saúde - Brasil-1997 (IBD-97): acesso em 12/09/2007 disponível em URL: <http://www.datasus.gov.br>
25. Abril FGM et al. Agentes causantes de Diarreia em Niños Menores de 5 Años em Tuja, Colômbia. *Rev. Salud pública* 2006; 8 (1):121-28.
26. Souza EC et al. Perfil etiológico das diarréias agudas de crianças atendidas em São Paulo. *J Pediatr* 2002; 78 (1): 31-38.
27. Costa PSS et al. Manifestações Clínicas e epidemiológicas das infecções por Rotavírus A. *J Pediatría* 2004; 26(3): 151-8.
28. Baldacci ER et al. Etiologia viral e bacteriana de casos de gastroenterites infantil: uma caracterização clínica. *Rev. Saúde Pública* 1979; 73: 47-49.
29. Uhnnoo I, Olding-Stenkvis E, Kreuger A. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus enteric adenovirus and bacteria. *Arch Dis Child* 1986; 61:732-8.
30. Almeida MTG et al. Enteropatógenos associados com diarréia aguda em crianças. *J pediatr* 1998; 74:291-98.
31. Kapikian AZ et al. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996;174:65 72.
32. Wyatt RG et al. Diarrhea Associated with Rotavirus in Rural Guatemala: A Longitudinal Study of 24 Infants and Young Children *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1979; 28(2): 325-28.
33. Barnes GL et al. Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne Australia from April 1980 to March 1993. *J Clin Microbiol* 1998;36:133-8.
34. World Health Organization. Report of the meeting on future direction for rotavirus vaccine research in developing countries. Geneva: WHO; 2000.
35. Villa LL; Linhares AC. Vacinas contra rotavírus e papiloma vírus humano (HPV). *J Pediatr* 2006; 82 (3 Supl):S25-34.
36. Pérez-Schael I et al. Epidemiological features of rotavirus infection in Caracas, Venezuela: implications for rotavirus immunization programs. *J Med Virol* 1999;59:520-6.
37. Kapikian AZ, et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassertion vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusceptions. *J Infect Dis* 2005;192: Suppl 1:S22-9.
38. Hoshino Y et al. Porcine rotavirus strain Gottfried-based human rotavirus candidate vaccines: construction and characterization. *Vaccine* 2005; 23:3791-9.
39. Glass RI et al. Rotavirus vaccines: past, present, and future. *Arch Pediatr*; 2005; 12:844-7.

40. Carmo EG. Doença Diarréica por rotavírus: magnitude, introdução da vacina e desafios para a vigilância epidemiológica. *Cad. Saúde Pública* 2006; 22 (11) 2266.
41. Flewett TH et al. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2:1497-99.
42. Novo Método de Detecção de Rotavirus. *Ciência Hoje (On-line)* Acesso em 15/05/2007, disponível em URL <http://www.cienciahoje.uol.com.br/material/view/66251>
43. Linhares AC. Rotavirus infection in Brazil: Epidemiology, immunity, and potential vaccination. *Braz. J. of Infect. Dis.*, 1997. 1: 284-293.
44. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;192(Suppl 1):S160-6.
45. Carmona RC, Timenetsky Machado C, da Silva FF, Granato CF. Characterization of rotavirus strains from hospitalized and outpatient children with acute diarrhoea in Sao Paulo, Brazil. *J Med Virol* 2004; 74:166-172.
46. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15:29-56.

Endereço para correspondência:
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
Centro de Ciências da Saúde – prédio 26
Universidade Federal de Santa Maria –
Campus Universitário - Camobi
Santa Maria – RS CEP: 97105 900
E.mail: sbeck@ig.com.br
FONE: (55) 3220 8464
FAX: (55) 3220 8018