

# ROTAVÍRUS E AS PERSPECTIVAS PARA SEU CONTROLE POR TERAPIA VACINAL

## ROTAVIRUS AND PROSPECTS FOR THEIR CONTROL BY VACCINE THERAPY

Willian Wanderson Borges<sup>\*</sup>, José Otávio do Amaral Corrêa<sup>\*\*</sup>, Harleson Lopes de Mesquita<sup>\*\*\*</sup>

### RESUMO

A presente revisão tem por objetivo a descrição da infecção gastrointestinal por rotavírus no âmbito de sua epidemiologia e da importância do seu tratamento, na forma vacinal, que abrange bons resultados contra a maioria dos genótipos e sorotipos mais comuns no planeta. Neste caso, a vacina denominada de Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH), de origem humana, G1P[8] da cepa R1X4414, atualmente foi a que demonstrou melhor eficácia. Como a vacinação específica é a medida mais eficaz na prevenção e controle, são necessários estudos da eficácia de novas candidatas a vacinas contra o rotavírus no Brasil e no mundo.

### PALAVRAS-CHAVE

Rotavírus. Gastroenterite viral. Vacina.

### ABSTRACT

This review describes the gastrointestinal infection by rotavirus in the ambit of its epidemiology and the importance of its treatment by vaccines that embrace good results against most of the genotypes and more common sorotypes in the planet. In this case, the vaccine denominated Oral Vaccine of Human Rotavirus (OVHR), from human origin, G1P [8] of the stump R1X4414, now has demonstrated better effectiveness. Considering that the specific vaccination is the most effective way to prevention and control, we need studies about the effectiveness of new vaccines against the rotavirus in Brazil and in the whole world.

### KEYWORDS

Rotavirus. Viral gastroenteritis. Vaccine.

## 1 INTRODUÇÃO

O Rotavírus foi evidenciado pela primeira vez em 1943, por Jacob Light e Horace L. Holdes, que publicaram o isolamento de um agente filtrável não bacteriano que era capaz de provocar diarreia, agente este extraído de crianças com gastroenterite aguda (BISHOP et al. 1973). Na década 70, essas partículas foram detectadas nas fezes com maiores detalhes de sua morfologia por microscopia eletrônica (FLEWETT; BRYDEN; DAVIES, 1973).

Entre os agentes infecciosos que causam diarreia (vírus, bactérias, parasitos, toxinas), o rotavírus é considerado um dos mais importantes agentes etiológicos causadores de diarreia aguda na infância pelo mundo

(BRASIL, 2006). A maioria das crianças se infecta nos primeiros anos de vida, porém os casos mais graves ocorrem principalmente em crianças de até dois anos de idade (KALE et al., 2004; LINHARES, 2006).

A sintomatologia inclui maior frequência de evacuações líquidas, vômitos, náuseas, cólicas abdominais e febre entre crianças infectadas pelos citados vírus na comunidade (CARDOSO, 1992; GUSMÃO et al., 1999; SILVA et al., 2001). A partir de então, trabalhos vêm se acumulando na literatura em inúmeros campos de pesquisa, correlacionando as gastroenterites infantis provocadas por rotavírus (GIORDANO et al., 2001; CARDOSO et al., 2003). Todavia, a alta frequência em países desenvolvidos não demonstra alto índice de mortalidade, o que contrasta com o que ocorre nos países subdesenvolvidos (SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO, 2004; BRASIL, 2006).

Os rotavírus são classificados em sete grupos de A a G (PARASHAR, 2003; INFORME ROTAVÍRUS, 2006). Dentre esses, apenas os grupos A, B e C infectam o homem (INFORME ROTAVÍRUS, 2006). O grupo A está mais comumente associado às doenças nos seres humanos. Em relação à epidemiologia universal, existem 5 sorotipos de importância G1, G2, G3, G4 e G9, com distribuição global variável.

Correspondence Author: José Otávio do Amaral Corrêa Rua Sebastiana Silveira Campos, nº 155. Bairro: São Francisco Muriaé - MG CEP: 36880-000. Tel: 22-8111-800. joacorrea@gmail.com

\* Acadêmico do curso de biomedicina. Universidade Presidente Antônio Carlos – Juiz de Fora – MG. willianwb@yahoo.com.br

\*\* PhD. Polo Universitário de Nova Friburgo – Universidade Federal Fluminense – Nova Friburgo – RJ. joacorrea@gmail.com

\*\*\* Mestre. Centro Universitário de Barra Mansa – Barra Mansa – RJ. Universidade Presidente Antônio Carlos – Juiz de Fora – MG. harlefar@hotmail.com

Received: 11/08

Accepted: 01/09

Assim sendo, a sua incidência pode variar de continente a continente, podendo-se ter uma diferença na distribuição global desses sorotipos (LINHARES et al., 1996; KAPIKIAN; CHANOCK, 1996).

Uma das promissoras candidatas para o tratamento contra possíveis episódios de rotavírose é uma vacina oral atenuada, G1P[8], da cepa R1X4414, de caráter monovalente (ARAUJO et al., 2007).

Em escala universal, o controle da rotavírose implica na disponibilidade de uma vacina particularmente eficaz contra os episódios diarreicos de maior expressão clínica, e com grande eficácia na prevenção (LINHARES, 2000; OLIVEIRA, 2001).

O presente artigo tem como objetivo uma visão a respeito do agente etiológico e de sua transmissão, além de avaliar as perspectivas em relação à profilaxia da vacina para o combate à diarreia pelo rotavírus.

## 2 ROTAVÍRUS

### 2.1 ESTRUTURA DA PARTÍCULA VIRAL – GENÓTIPOS E SOROTIPOS

Os rotavírus são membros da família *Reoviridae*, classificados no gênero *Rotavirus* (MATHEUS, 1979). Esse agente etiológico foi visualizado pela primeira vez em 1973 pela bióloga australiana Ruth Bishop (BISHOP et al., 1973). Esse mesmo agente foi detectado no Brasil em 1976, a partir da visualização em microscopia eletrônica das fezes de crianças diarreicas em Belém, Pará (FLEWETT; BRYDEN; DAVIES, 1973; LINHARES et al., 1977).

A partícula viral não é envelopada e possui duplo capsídeo (PARASHAR, 1998), que contém o genoma de RNA de fita dupla com 11 segmentos localizados dentro do nucleocapsídeo, que é a camada mais interna (ESTES, 1996; KAPIKIAN; CHANOCK, 1996). Esse genoma codifica proteínas estruturais e não estruturais, que cumprem funções essenciais de replicação, patogênese e determinação da especificidade da espécie (SILVA et al., 2001; MASCARENHAS et al., 2002; SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO, 2004).

As principais proteínas estruturais (VP4, VP6 e VP7) atuam como antígenos na indução de anticorpos, provocando resposta imune protetora, e formam a base da classificação atual dos rotavírus em grupos (A-G) (COSTA et al., 2004; SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO, 2004). Também se identificam diferentes tipos de antígenos (subdivisões), baseados nas diferenças das proteínas presentes nos capsídeos externos VP4 e VP7 (HOSHINO; KAPIKIAN, 2000).

Até o momento, foram descritos 14 sorotipos G (VP7) (denominados também de tipos G por se tratar de uma glicoproteína) e nove tipos antigênicos P (denominados P, devido à "sensibilidade à protease") (MASCARENHAS et al., 2002; SANTOS; HOSHINO, 2005).

Foram descritos cinco sorotipos mais comuns no planeta: G1P[8] – de âmbito global destaca-se como o mais prevalente –, G2P[4], G3P[8],

G4P[8] e G9P[8] – sendo esse último emergente em escala global, assim citado em alguns estudos (PARASHAR, 1998; SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO, 2004; CASTELLO et al., 2004).

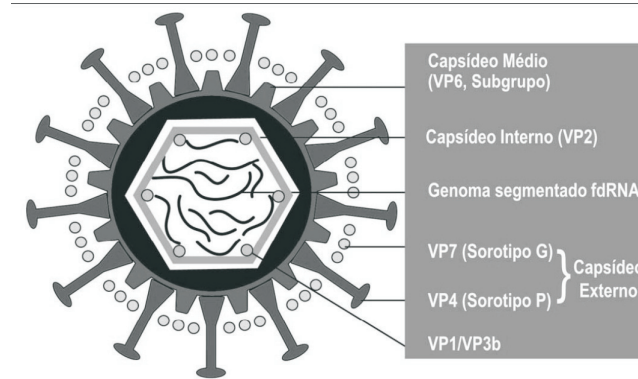


Figura1 – Distribuição estrutural das proteínas do rotavírus. Adaptado de: Cunliffe et al., 2002.

## 3 DOENÇA (DIARREIA POR ROTAVÍRUS)

Os rotavírus causam aproximadamente 111 milhões de episódios de gastroenterite por ano em média, requerendo 25 milhões de consultas e 2 milhões de hospitalizações, e gerando de 352.000 – 592.000 mortes (média 440.000 mortes) entre crianças menores de 5 anos em todo o planeta (PARASHAR et al., 2003).

### 3.1 TRANSMISSÃO

Apesar de a doença diarreica ocorrer primariamente em crianças, também é comum em jovens e adultos, associada a surtos esporádicos de diarreia em espaços fechados como escolas, ambientes de trabalho e hospitais (LINHARES et al., 1981).

A transmissão ocorre predominante por via fecal-oral, por água ou alimentos. As fezes de crianças infectadas apresentam altas concentrações de rotavírus, que são excretados desde dois dias antes até 21 dias após o início dos sinais e sintomas (SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO, 2004; INFORME ROTAVÍRUS, 2006).

A transmissão de pessoa para pessoa ocorre com facilidade, e os cuidados com a higiene e saneamento básico não são suficientes para evitá-la, pois o rotavírus resiste muito tempo no meio ambiente (OLIVEIRA; LINHARES, 1999; SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO, 2004).

### 3.2 FISIOPATOLOGIA E SINTOMATOLOGIA DA INFECÇÃO

O principal sítio de replicação viral é o intestino delgado, no jejuno mais especificamente nas células epiteliais maduras que revestem

as microvilosidades intestinais deste local. A extensa lesão do epitélio desencadeia um fenômeno de má-absorção, do que resultaria no caráter essencialmente osmótico da diarreia (ESTES, 2001; BRASIL, 2006). O período de incubação das infecções pelo rotavírus é curto, geralmente de um a três dias, o que impossibilita a proteção com a vacina após a exposição (OLIVEIRA; LINHARES, 1999; INFORME ROTAVÍRUS, 2006).

A diarreia em cem por cento dos casos é a principal manifestação clínica. As fezes são aquosas, verdes ou amareladas, raramente contêm muco e variam de oito ou mais evacuações diárias (SABRÁ, 1982).

A apresentação clínica é variável, mas os vômitos e a desidratação são características proeminentes em comparação com a gastroenterite produzida por outros vírus (LINHARES et al., 1989; CARDOSO, 1992; KAPIKIAN, HOSHINO; CHANOCK, 2001).

### 3.3 MÉTODOS PARA IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO ROTAVÍRUS

Ao longo dos anos, várias metodologias têm sido utilizadas para o diagnóstico dos rotavírus, sendo as mais comumente empregadas: a microscopia eletrônica direta (MED) (BISHOP et al., 1973), a imunomicroscopia eletrônica (IME) (BRANDT et al., 1981), a eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA) (LOURENÇO et al., 1981; PEREIRA et al., 1983), o ensaio imunoenzimático (EIA) e a aglutinação de microesferas de látex sensibilizadas com anticorpos (PEREIRA et al., 1985; BRANDT et al., 1987; DENNEHY, GAUNTLETT; TENTE, 1988).

Para o diagnóstico do rotavírus, uma das técnicas que se pode citar é a utilização da eletroforese do RNA viral em gel de poliacrilamida (EGPA), com solução de nitrato de prata e associado ao ensaio imunoenzimático (ELISA), para detectar o grupo ao qual pertence. Os pesos moleculares dos 11 segmentos têm servido para sua classificação, de acordo com seu padrão de migração no gel de poliacrilamida. Deste modo, tem-se a classificação molecular do agente etiológico, dependendo do comportamento da migração em gel durante o teste (LOZA et al., 2000).

Com o avanço das técnicas de biologia molecular e da disponibilidade de dados da sequência de vários sorotipos de rotavírus, foram desenvolvidos ensaios moleculares de Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) empregando-se *primers* específicos. Essas técnicas de genotipagem têm gerado importantes informações sobre a epidemiologia molecular dos rotavírus (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2004).

Adicionalmente, a reação sequencial de Nested-PCR tem por característica a mistura de iniciadores específicos para a identificação dos genótipos G1, G2, G3, G4, G5, G8, G9 e G10, bem como para a identificação dos genótipos P[4], P[6], P[8], P[9] e P[10].

É importante citar que uma bateria rotineirada provas dispendiosas, assim como a microscopia eletrônica, a Reação de Polimerase em

Cadeia (PCR), a Nested-PCR, a ELISA, a detecção do RNA viral por eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA), assim sendo, são mais comumente utilizadas em pesquisas, pelo fato dos testes serem mais caros e/ou demorados (LINHARES, 2000; SILVA et al., 2001; MASCARENHAS et al., 2002; COSTA, et al., 2004).

Os métodos diagnósticos mais comuns utilizados nos laboratórios clínicos têm sido baseados na identificação de antígenos virais por teste rápido, pela aglutinação de partículas de látex em lâmina, muitas das quais disponíveis a baixo custo (BRANDT et al., 1987; GABBAY et al., 2005; FERREIRA et al., 2006). Além disto, tais métodos caracterizam-se por serem mais rápidos, sensíveis e de fácil manuseio. Embora não sejam muito específicos com relação ao sorotipo, mesmo assim são muito utilizados por laboratórios e hospitais para diagnósticos (CRISTENSEN, 1989; MABEL, et al., 1995; FERREIRA et al., 2006).

## 4 TRATAMENTO

O tratamento das diarreias cujo agente causal é o rotavírus não difere do que em geral se preconiza nas situações de gastroenterite aguda envolvendo outra etiologia, fundamentando-se essencialmente na reposição hidroeletrólítica, por via oral de preferência, e no manejo dietético adequado. A fórmula-padrão preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1975 é a comumente usada no Brasil (BASS, 2003).

## 5 VACINA

Conforme Bresse et al. (1999) e Linhares (2000), prevalece um amplo consenso de que o efetivo controle das gastroenterites por rotavírus se condiciona ao advento de uma vacina eficaz para uso corrente ao longo do primeiro semestre de vida.

O que se espera de uma vacina é a prevenção da diarreia severa, que pode levar à desidratação e morte, além de prevenir altos gastos com tratamento e hospitalização (INFORME ROTAVÍRUS, 2006).

As vacinas de primeira geração contra rotavírus, desenvolvidas no início da década de 1980, de origem animal (bovina e símia), procuravam disponibilizar uma opção eficaz e segura; porém, apresentaram resultados bastante variáveis provavelmente devido ao fato de não oferecerem proteção contra os sorotipos epidemiologicamente mais importantes – os de incidência humana (MIDTHUN et al., 1985; BRASIL, 2006).

Por outro lado, as vacinas de segunda geração, de natureza antigênica polivalente e com rearranjo genético, representaram uma tentativa de ampliar a proteção contra os sorotipos G1 a G4. A primeira destas foi licenciada nos E.U.A., em 1998, como vacina oral, atenuada tetravalente (*Rhesus-Human Reassortant Vaccines*) – (RRV-TV), com rearranjo símio e humano, aplicada no esquema de três doses em crianças menores de 1 ano (PARASHAR, 1998; MIDTHUN et al.,

1985). A utilização da Rotashield™ (nome de registro da RRV-TV) foi suspensa em julho de 1999, em decorrência de sua associação com a intussuscepção intestinal (uma forma de obstrução intestinal) como efeito colateral (SILVA et al., 2001; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2006).

Em 2000 foram iniciados estudos para o desenvolvimento de outra vacina oral (RIX4414), elaborada com vírus isolados de humanos e atenuados para manter a capacidade imunogênica, porém não patogênica (COSTA et al., 2004; LINHARES, 2006). Esta nova vacina, denominada Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH), possui apenas um sorotipo em sua composição, que é o G1P[8] da cepa RIX4414 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2006).

O *kit* da vacina VORH consiste em monodose, em estado líófilo, estando o diluente e os adaptadores juntos na mesma caixa, com o mesmo número de registro de lote. O conteúdo do frasco (pó liofilizado) deve ser diluído com o conteúdo da seringa (diluente) para administração (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2006).

Em sua constituição apresentável, possui um frasco com pó liofilizado:

- no mínimo 10<sup>6</sup> CCID50 da cepa vacinal, obtida por replicação em laboratório;
- sacarose 9mg, dextrana 18 mg, sorbitol 13,5 mg, aminoácidos 9 mg e meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) 3,7mg;
- Aplicador e seringa com diluente;
- carbonato de cálcio 80 mg, goma de xantana 3,5mg, água para injeção 1,3 ml.

(SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA, 2006).

Em resumo, a vacina é administrada exclusivamente por via oral em duas doses nos primeiros meses de vida e com resultado obtido, foi eficaz em prevenir a gastroenterite aguda causada pelo rotavírus tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A vacina é especialmente eficaz na prevenção de doença causada pelo sorotipo G1, mas os estudos mostraram que houve proteção cruzada para gastroenterite e gastroenterite grave causada por outras cepas não-G1 (G2, G3, G4 e G9) (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA, 2006).

Em estudos de eficácia vacinal, participaram lactentes entre 6 e 13 semanas, de 11 países da América Latina, incluindo o Brasil. Os resultados dos testes mostraram eficácia na prevenção de diarreia grave em torno de 85% (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2006; ARAUJO et al., 2007). Ainda, em 9 países na América, África e Ásia foi desenvolvido outro estudo de imunogenicidade envolvendo 4.537 participantes. Os resultados demonstraram eficácia de 73% a 95% da Vacina Oral de Rotavírus Humano (BRASIL, 2006; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA, 2006).

No mercado internacional, esta vacina foi licenciada com nome comercial de Rotarix™, registrada em mais de 48 países. No Brasil, foi licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2005 e incluída no calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2006. A vacina Rotarix™ tem um futuro promissor com relação principalmente à prevenção contra a diarreia aguda infantil causada pelo rotavírus (BRASIL, 2006; ARAUJO et al., 2007).

## 6 CONCLUSÃO

O rotavírus, por ser responsável pela maioria dos casos de doenças diarreicas agudas em crianças menores de 5 anos, é um dos grandes problemas de saúde pública, exigindo uma mobilização das autoridades sanitárias do mundo todo.

A avaliação da importância da etiologia das gastroenterites no planeta tem se tornado um desafio para seu controle, para o encontro de um método de prevenção (vacina), para se minimizar e proteger o vacinado contra a doença diarreica moderada/grave e suas consequências, como hospitalizações e morte.

O conhecimento da distribuição dos tipos mais comuns de rotavírus na população tem por estratégia o desenvolvimento de melhores vacinas. A vacina de origem humana G1P[8] da cepa RIX4414, denominada Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH), obteve melhor eficácia nos resultados, sendo incluída no calendário de vacinação. Os resultados obtidos em trabalhos no Brasil, em contraste com outros países, demonstram que as infecções humanas por rotavírus apresentam alta frequência de infecções mistas, tipos incomuns, além dos tipos mundialmente distribuídos.

Estudos epidemiológicos mais abrangentes são necessários para uma futura inclusão de novos genótipos/sorotipos a serem testados para vacinas, que possam ser pesquisadas e introduzidas no Brasil ou mesmo no mundo todo, aumentando assim a variabilidade de vacinas ainda mais eficazes.

## 7 REFERÊNCIAS

- ARAUJO, E.C.; CLEMENS, S.A.C.; OLIVEIRA, C.S.; JUSTINO, M.C.A.; RUBIO, P.; GABBAY, Y.B.; SILVA, V.B.; MASCARENHAS, J.D.P.; NORONHA, V.L.; CLEMENS, R.; GUSMÃO, R.H.P.; SANCHEZ, N.; MONTEIRO, T.A.F.; LINHARES, A.C. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 life attenuated human rotavirus vaccine in healthy Brazilian infants. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 83, n. 3, 2007.
- BASS, D. Treatment of viral gastroenteritis. In: DESSELBERGER, U.; GRAY, J. (editors). **Viral Gastroenteritis**, Amsterdam: Elsevier, 1<sup>o</sup> th; 2003.
- BISHOP, R.F.; DAVIDSON, G.P.; HOLMES, I.H.; RUCK, B.J. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. **The Lancet**, London, v. 2, n. 841, p. 1281-1283, 1973.

- BRANDT, C.D.; KIM, H.W.; RODRIGUEZ, W.J.; THOMAS, L.; YOLKEN, R.H.; ARROBIO, J.O.; KAPIKIAN, A.Z.; PARROTT, R.H.; CHANOCK, R.M. Comparison of direct electron microscopy, immune electron microscopy, and rotavirus enzyme-linked immunosorbent assay for detection of gastroenteritis viruses in children. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 12, n. 5, p. 976-981, 1981.
- BRANDT, C.D.I; ARNDT, C.W.; EVANS, G.L.; KIM, H.W.; STALLINGS, E.P.; RODRIGUEZ, W.J.; PARROT, R.H. Evaluation of a Latex Test for Rotavirus Detection. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, n. 25, p. 1800-1802, 1987.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, INFORME TÉCNICO. Doença diarreica por rotavírus: Vigilância epidemiológica e prevenção pela Vacina Oral de Rotavírus Humano – VORH. **Documento elaborado pela COVEH/CGDT e CGPNI do DEVEP/SVS/MS**, p. 1-35, 2006. Disponível em: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_rotavirus\\_02\\_03\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_rotavirus_02_03_2006.pdf). Acessada em: maio de 2007.
- BRESEE, J.S.; GLASS, R.I.; IVANOFF, B.; GENTSCH, J. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation, and implementation in developing countries. **Vaccine**, Maryland Heights, n. 17, p. 2207-2222, 1999.
- CARDOSO, D. D.; MARTINS, R. M.; KITAJIMA, E. W.; BARBOSA, A. J.; CAMAROTA, S. C.; AZEVEDO, M. S. Rotavírus e adenovírus em crianças de 0-5 anos hospitalizadas com ou sem gastroenterite em Goiânia-GO, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, n. 34, p. 433-439, 1992.
- 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.; RÁCZ, M.L. Epidemiological features of rotavirus infection em Goiânia, Goiás, Brazil, from 1986 to 2000. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 1, p. 25-29, 2003.
- CASTELLO, A.A.; ARVAY, M.L.; GLASS, R.I.; GENTSCH, J. Rotavirus strain surveillance in Latin America: a review of the last nine years. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, Arlington, n. 10 (Suppl): S168-172, 2004.
- 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 e reinfecções por Rotavirus A: genotipagem e implicações vacinais. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, p. 119-122, 2004.
- CUNLIFFE, N.; BRESEE, J.; GENTSCH, J.; GLASS, R. The expanding diversity of rotaviruses. **Lancet**, London, v. 359, p. 640-642, 2002.
- CRISTENSEN, M.L. Human Viral Gastroenteritis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 2, n. 1, p. 51-89, 1989.
- DENNEHY, P.H.; GAUNTLETT, D.R.; TENTE, W.E. Comparison of nine commercial immunoassays for the detection of rotavirus in fecal specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, n. 26, p. 1630-1634, 1988.
- ESTES, M.K. Rotavirus and their replication. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, P.M.; HOWLEY, P.M.; editors. **Fundamental Virology**, 3rd ed. Philadelphia, p. 731-754, 1996.
- ESTES, M.K. Rotaviruses and their replication. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M.; GRIFFIN, D.E. editors. **Fields Virology**, 4th. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins, p. 1426-1454, 2001.
- FERREIRA, L.T.; BECHO, C.M.; BERNARDO, A.R.; CHAVES, T.C.B.; RIBEIRO, R.S.; LIMA, J.S.; FIALHO, A.M.; LEITE, J.P.G.; MAZUR, C.; DANELLI, M.G.M. Performance of a latex agglutination test in the diagnosis of acute gastroenteritis by rotavirus. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, n. 37, p. 587-589, 2006.
- FLEWETT, T.H.; BRYDEN, A.S.; DAVIES, H. Virus particle in gastroenteritis. **Lancet**, London, v. 2, p. 1947, 1973.
- GABBAY, Y.B.; MORAIS, M.A.A.; ALVES, A.S.; OLIVEIRA, K.K.; MASCARENHAS, J.D.P.; LINHARES, A.C. Detecção de rotavírus por imunocromatografia: ensaio simples e de rápida execução. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 19, n. 1, p. 13-18, 2005.
- GIORDANO, M.O.; FERREYRA, L.J.; ISA, M.B.; MATINEZ, L.C.; YUDOWSKY, S.I.; NATES, S.V. The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba city, Argentina: an insight of disease burden. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 193-197, 2001.
- 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**, Oxford, n. 45, p. 81-86, 1999.
- HOSHINO, Y.; KAPIKIAN, A.Z. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. **Journal of Health, Population and Nutrition**, Bangladesh, v. 18, n. 514, 2000.
- INFORME ROTAVÍRUS. n. 4, p. 1-8, 2006. Disponível em: <http://www.rotavirusvaccine.org/rotavirusfactshtm>. Acesso em: 13 Setembro 2007.
- KALE, P.L.; FERNANDES, C.; NOBRE, F.F. Padrão temporal das interações e óbitos por diarreia em crianças, 1995 a 1998. **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 1, p. 30-37, 2004.

- KAPIKIAN, A.Z.; CHANOCK, R.M. Rotaviruses. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, B.M.; HOWLEY, P.M. (eds), **Fields Virology**, Lippincott-Raven, Philadelphia, p. 1657-1708, 1996.
- KAPIKIAN, A.Z.; HOSHINO, Y.; CHANOCK, R.M. Rotaviruses. In: KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M.; GRIFFIN, D.E. (editors). **Fields Virology**, 4th. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2001, p. 1787-1833.
- LINHARES, A.C.; PINHEIRO, F.P.; SCHMETZ, C.; MULLER, G.; PETERS, D. Rotavírus em Belém do Pará, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 19, p. 278-279, 1977.
- LINHARES, A.C.; PINHEIRO, F.P.; FREITAS, R.B.; GABBAY, Y.B.; SHIRLEY, J.A.; BEARDS, G.M. An outbreak of rotavirus diarrhea among a nonimmune, isolated South American Indian community. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 113, n. 6, p. 703-710, 1981.
- LINHARES, A.C.; GABBAY, Y.B.; FREITAS, R.B.; TRAVASSOS DA ROSA, E.S.; MASCARENHAS, J.D.P.; LOUREIRO, E.C.B. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belém, Brazil. **Epidemiology and Infectious**, London, v. 102, n. 1, p.129-145, 1989.
- LINHARES, A. C.; GABBAY, Y. B.; MASCARENHAS, J. D. P.; FREITAS, R. B.; OLIVEIRA, C. S., BELLESI, N.; MONTEIRO, T. A. F.; LINS-LAINSON, Z.; RAMOS, F. L. P. & VALENTE, S. A. Immunogenicity, safety and efficacy of rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belém, Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, n. 74, p. 491-500, 1996.
- LINHARES, A.C. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 629-646, 2000.
- LINHARES, A.C.; VILLA, L.L. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus human (HPV). **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 3, p. 25-34, 2006.
- LOZA, M.D.R.G.; MARIN, G.G.P.; SOLIS, M.P. Identificação de rotavírus associado ao sorotipo G2 em Yucatan, México. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 6, p. 553-557, 2000.
- LOURENÇO, M.H.; NICOLAS, L.C.; COHEN, J.; SCHERRER, R.; BRICOUT, F. Study of human rotavirus genome by electrophoresis: attempt of classification among strains isolated in France. **Annales Institut Pasteur**, Paris, v. 132, p. 161-173, 1981.
- MANBEL, R.M.; PABLO, A.V.C.; MARCELA, P.S.; PRISCILLA, P.D.; PATRICIA, A.O.; MIGUEL, O.G.; MARCELA, F. C.; KATIA, A.V.; FRANCISCO, M. A. Evaluation de cuatro metodos para deteccion de rotavírus en deposiciones en ninos chilenos. **Revista Chilena de Pediatría**, Santiago, v. 66, n. 3, n. 150-155, 1995.
- MASCARENHAS, J.D.P.; LINHARES, A.C.; GABBAY, Y.B.; LEITE, J.P.G. Detection and characterization of rotavirus G and P types from children participating in a rotavirus vaccine trial in Belém, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 1, p.113-117, 2002.
- MATTION, N.; COHEN, J.; ESTES, M. The rotavirus proteins. In KAPIKIAN, A.Z. ed. **Viral Infectious of Gastrointestinal Tract**. New York: Marcel Dekker, 1994, p. 169-249.
- MIDTHUN, K.; GREENBERG, H. B.; HOSHINO, Y.; KAPIKIAN, A. Z.; WYATT, R. G.; CHANOCK, R.M. Reassortant rotaviruses as potential live rotavirus candidate vaccines. **Journal of Virology**, Washington, n. 53, p. 949-954, 1985.
- OLIVEIRA, C. S.; LINHARES, A. C. Rotavírus: Aspectos clínicos e prevenção. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 75, n. 1, p. 91-102, 1999.
- OLIVEIRA, C.S. Eficácia clínica da vacina tetravalente (RRV-TV) contra rotavírus em Belém, Pará. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 160-160, 2001.
- PARASHAR, U.D.; BRESEE, J.S.; GENTSCH, JR.; GLASS, R.I. Rotavirus. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 4, n. 4, p. 561-570, 1998.
- PARASHAR, U.D.; HUMMELMAN, E.G.; BRESEE, J.S.; MILLER, M.A.; GLASS, R.I. Global Illness and Deaths Caused by Rotavírus Diseases in Children. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 9, n. 5. p. 565-572, 2003.
- PEREIRA, H.G.; AZEREDO, R.S.; LEITE, J.P.G.; BARTH, O.M.; SUTMOLLER, E.; DE FARIAS, V.; VIDAL, M.N.P. Comparison of polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE), immuno-electron microscopy (IEM) enzyme immunoassay (EIA) for the rapid diagnosis of rotavirus infection in children. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 483-490, 1983.
- PEREIRA, H.G.; AZEREDO, R.S.; LEITE, J.P.G.; ANDRADE, Z.P.; CASTRO, L.A. A combined enzyme immunoassay for rotavirus and adenovírus (EIARA). **Journal of Virology Methods**, London, v. 10, p. 21-28, 1985.
- SABRÁ, A.M.C. **Diarréias Agudas na Infância**. Editora Cultura Médica. Rio de Janeiro, 2ª Edição, n. 9, p. 45, 1982.
- SANTOS, N.; HOSHINO Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. **Reviews in Medical Virology**, Hoboken, n. 15, p. 29-56, 2005.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA. Normas técnicas da vacina oral de rotavírus humano. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, p. 1-10, 2006.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO.  
Diarréia e rotavírus. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38,  
n.6, p. 844-845, 2004.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO.  
Vacina contra rotavírus. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.  
40, n. 2, p. 355-358, 2006.

SILVA, M.L.R.; NAVECA, F.G.; CARVALHO, I.P.  
Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais,  
Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 5, n.  
4, p. 215-222, 2001.