

Publicação

Expediente

Outubro, 2004 Ano 1 Número 10

retorna

Bibliografia

Gráficos

Surto de Diarréia por Rotavírus

Maria do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky¹, Rita de Cássia Compagnoli Carmona¹, Simone Guadagnucci Morillo¹, Fernanda Faria Costa¹, Audrey Cilli¹, Daniele Bernardes Borges¹, Raquel Guiducci¹, Maria Bernadete de Paula Eduardo², Elizabeth Marie Katsuya²

¹Laboratório de Vírus Entéricos, Instituto Adolfo Lutz

²Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac"

A doença diarréica é uma das doenças mais comuns em crianças em todo o mundo. Embora as evidências demonstrem o declínio da mortalidade nessa última década, em algumas áreas subdesenvolvidas a diarréia permanece uma das principais causas de morte em crianças menores de 2 anos de idade. A morbidade associada à doença também é importante; crianças são acometidas por 1 a 10 episódios de diarréia anuais⁽¹⁷⁾. Em países desenvolvidos, assim como no Brasil, sua importância está relacionada ao impacto na população, traduzido pelos seus danos à saúde, afetando o desenvolvimento infantil, bem como à sociedade, pelos custos gerados pela demanda aos serviços médicos, atendimento ambulatorial, pronto atendimento, hospitalizações (custos diretos) e as perdas de dias de trabalhos, de escola, gastos com medicamentos, transportes, etc. (custos indiretos). Adicionalmente, o conhecimento da interação de diarréia persistente e má nutrição como causa de mortalidade tem reforçado a necessidade de desenvolvimento de programas de intervenção além do tratamento baseado em terapia de reidratação oral.

A etiologia das diarréias pode envolver vários agentes, como vírus, bactérias e parasitas. Os agentes bacterianos são relativamente mais importantes em países em desenvolvimento, enquanto os agentes virais são mais relevantes em países industrializados. A importância desses agentes está relacionada às condições de higiene e saneamento básico da população⁽²⁾.

Os rotavírus são reconhecidamente os agentes virais mais importantes associados a doenças diarréicas agudas, atingindo humanos e várias espécies de mamíferos e aves⁽²⁾. Infecções por rotavírus são comuns em muitas dessas espécies e muitas vezes podem ocorrer de forma subclínica. Os episódios de diarréia podem variar de um quadro leve, com diarréia líquida e duração limitada, a quadros graves com febre, vômitos e desidratação. As conseqüências da infecção estão relacionadas à idade. Embora possam infectar indivíduos e animais de todas as idades, infecções sintomáticas, isto é, diarréias, geralmente ocorrem em crianças na faixa etária de 6 meses a 2 anos. O rotavírus tem sido a principal causa de surtos de diarréia nosocomial e em creches e pré-escolas. Apesar da doença diarréica ocorrer primariamente em crianças, também é comum em jovens e adultos, associada a surtos esporádicos de diarréia em espaços fechados como escolas, ambientes de trabalho e hospitais^(6, 22).

Anualmente, estimam-se 130 milhões de casos de diarreia por rotavírus, com 500 mil mortes de crianças abaixo de 5 anos de idade e dois milhões de hospitalizações. Nos países em desenvolvimento cerca de 1.200 crianças morrem diariamente de diarreia por rotavírus⁽²⁰⁾. Embora os casos se concentrem em crianças de países em desenvolvimento, esse vírus distribui-se universalmente, infectando todas as crianças no mundo, de distintas classes sociais.

Os rotavírus, eliminados em grande concentração nas fezes infectadas, são transmitidos pela via fecal-oral, por água, alimentos e objetos contaminados, por pessoa a pessoa e, provavelmente, secreções respiratórias, mecanismos que permitem a disseminação explosiva da doença.

Devido ao elevado índice de morbi-mortalidade associada à diarreia por rotavírus, ficou evidente a necessidade de medidas urgentes como o desenvolvimento de vacinas contra esse vírus, cujo objetivo principal é a atenuação da gravidade da doença diarreica⁽⁸⁾.

O rotavírus pertence à família Reoviridae. A partícula viral completa 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 genótipos/sorotipos P (VP4) e G (VP7). Os genótipos são determinados por métodos moleculares, enquanto os sorotipos, por métodos de neutralização. A detecção dos rotavírus do grupo A pode ser realizada através de reações imunoenzimáticas, em ensaios de captura de antígeno diretamente do material fecal, empregando-se vários *kits* comerciais desenvolvidos para o diagnóstico rápido⁽²⁴⁾.

Devido à dificuldade na propagação desses vírus em culturas celulares e, conseqüentemente, à dificuldade em produzir reagentes sorotipos específicos, grande ênfase foi dado na análise do genoma viral. Com o avanço das técnicas de biologia molecular e a disponibilidade de dados da seqüência 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⁽⁸⁾.

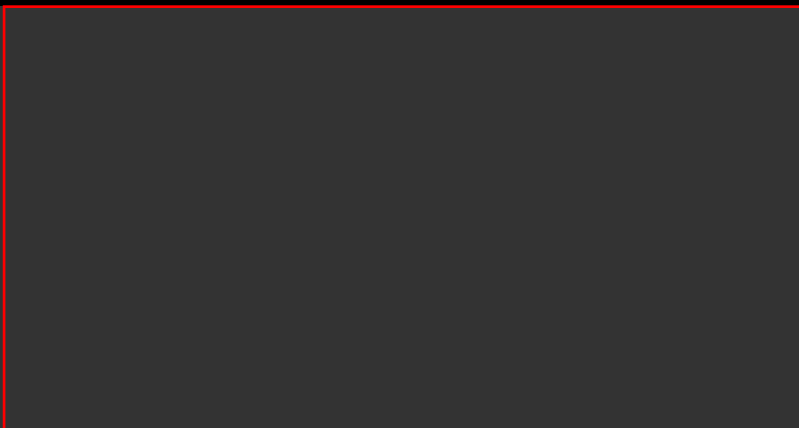
Até o momento, foram identificados 10 G (VP7) e 9 P (VP4) tipos de rotavírus humanos. Os tipos G1 a G4 são os mais comuns e para os quais estão sendo desenvolvidas vacinas; os tipos G8 e G12 são raramente encontrados. O tipo G9 é prevalente na Índia, ocorrendo em vários países a partir do final da década de 90. Os rotavírus tipos G6 e G10, que eram exclusivamente patógenos bovinos, foram detectados em crianças com diarreia⁽⁹⁾. O tipo G5, reconhecido como patógeno em suínos em vários países, foi pela primeira vez encontrado em amostras de fezes diarreicas de crianças brasileiras⁽¹¹⁾.

Rotavírus no Brasil

Na década de 80, foi implantada uma rede de laboratórios em oito Estados e no Distrito Federal para o estudo da diarreia por rotavírus no Brasil. Os dados obtidos demonstraram que a freqüência desse agente variou entre 13% a 20% nos diferentes Estados (figura 1). No Brasil a sazonalidade é variável, com aumento na incidência dos rotavírus nos meses mais frios ou no período de seca, entre maio e setembro, nos Estados das regiões Central e Sudeste. Por outro lado, no Norte e Nordeste a ocorrência de rotavírus se distribui durante todo o ano⁽¹⁸⁾.

Figura 1

Incidência de rotavírus no Brasil, no período de 1983 a 1992



Fonte: Pereira *et alii*, 1993

Estudos realizados nos últimos dez anos no País demonstraram a circulação dos tipos mais comuns de rotavírus (G1, G2, G3, G4 e P[4], P[6] e P[8]), observando-se maior incidência de rotavírus tipo G1P[8] e a emergência do tipo G9, a partir de 1998^(1, 4, 5, 13, 14, 21, 24). Foram detectados tipos incomuns de rotavírus em amostras humanas, como rotavírus G5 e P[3]^(4, 11, 13, 23, 24), e misturas de tipos de rotavírus em uma mesma amostra^(13, 24). A presença de múltiplos tipos G e/ou P nas amostras, consistente com infecções com mais do que um tipo de rotavírus, aumenta a chance de rearranjos genéticos durante infecções naturais⁽²³⁾.

A monitoração contínua dos genótipos circulantes na população é importante para o futuro desenvolvimento de uma vacina contra a doença por rotavírus, como também para detecção de rotavírus *reassortants*, após a introdução da vacina.

Surto de diarreia por rotavírus

Desde o início da década de 90 foi enfatizada a investigação de surtos de doenças de transmissão hídrica e alimentar de notificação compulsória, no Estado de São Paulo. Com a re-emergência da cólera, foi implantado no território nacional o Programa de Monitoração da Doença Diarréica Aguda (MDDA), para a detecção precoce de surtos de diarreia⁽¹⁶⁾.

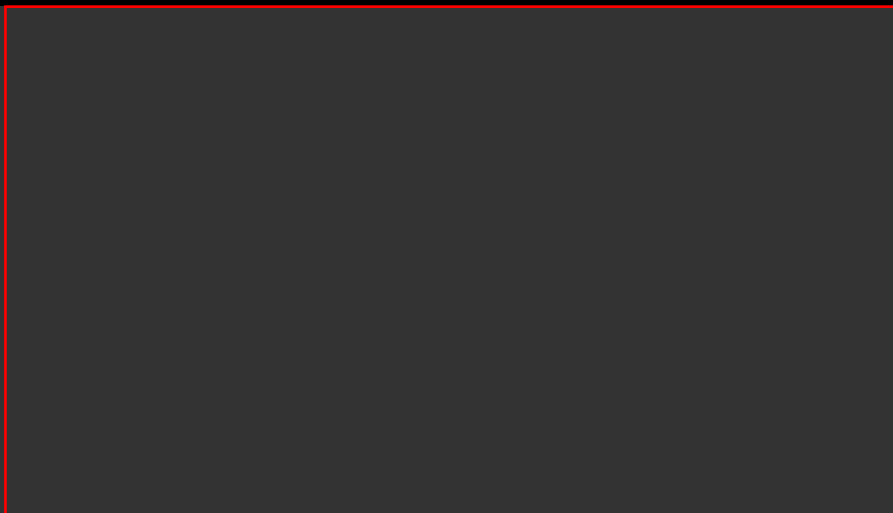
De maio a outubro de 2004 foi observado aumento nos casos de diarreia aguda em São Paulo, sendo notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica 2.364 casos suspeitos de diarreia por rotavírus. No mesmo período, o Laboratório de Vírus Entéricos do Instituto Adolfo Lutz, referência macrorregional para rotavírus, recebeu 753 amostras de fezes de pacientes com sintomatologia diarréica provenientes de surtos em diversos municípios.

Para o diagnóstico laboratorial do rotavírus foram utilizadas metodologias de ensaio: imunoenzimático (EIE) para detecção de antígeno; eletroforese em gel de poliacrilamida (EGPA) para análise do genoma viral; e PCR para genotipagem⁽²⁴⁾.

Observando a distribuição dos casos confirmados de diarreia por rotavírus desde o início deste ano, verificamos a ocorrência de positividade para rotavírus a partir de maio, com pico no mês de setembro e declínio em outubro (figura 2). O rotavírus foi detectado em 42,2 % do total das amostras analisadas no período de maio a outubro, sendo que os tipos G1 e G9 foram os mais freqüentes.

Figura 2

Distribuição de casos confirmados de diarreia aguda por rotavírus, no período de janeiro a outubro de 2004, no Estado de São Paulo



Fonte: Banco de dados do Laboratório de Vírus Entéricos, Instituto Adolfo Lutz, SES/SP

A diarreia por rotavírus foi diagnosticada principalmente em crianças menores de 5 anos de idade, com pico de ocorrência entre os 7 a 12 meses. A infecção por esse vírus também atingiu crianças jovens, adultos e idosos (figura 3).

Figura 3

Distribuição de casos confirmados de diarreia aguda por rotavírus, segundo a faixa etária dos pacientes, no período de maio a outubro de 2004, no estado de São Paulo



Fonte: Banco de dados do Laboratório de Vírus Entéricos, Instituto Adolfo Lutz, SES/SP

As informações obtidas estão sendo analisadas para a caracterização epidemiológica do surto.

Considerações finais

A notificação de surtos de diarreia aguda é de extrema relevância para desencadear uma investigação minuciosa quanto a sua origem, se em domicílios, creches, escolas, hospitais, ou devido a problemas ambientais, para se conhecer as possíveis causas de transmissão e para que medidas eficazes de controle possam ser adotadas o mais precocemente possível. É também importante lembrar que a identificação de um caso de rotavírus merece a busca ativa de outros casos, pois pode estar relacionado a surtos.

As orientações para a população em relação aos cuidados com a criança com diarreia por rotavírus são as mesmas para as diarreias em geral, lembrando que os casos podem ser mais graves nas menores de 2 anos. Mães de crianças com início de sintomas de diarreia ou vômitos devem ser orientadas para oferecer imediatamente soro caseiro ou sais hidratantes e água tratada, para prevenir a desidratação. Não suspender alimentação e procurar imediatamente o serviço médico para o tratamento adequado.

Devido à importância epidemiológica dos rotavírus nas diarreias graves, inúmeros esforços têm sido realizados na elaboração de uma vacina eficaz para o combate à doença. O desenvolvimento da vacina de rotavírus foi ajustado para a distribuição de cepas de vírus vivos, atenuadas, por via oral. Atualmente, várias vacinas estão sendo desenvolvidas e testadas dentro do Programa de Vacina de Rotavírus da PATH - *Program for Appropriate Technologies in Health* (tabela 1). Testes vacinais para demonstrar a eficácia dessas vacinas deixaram claro que a meta é prevenir a diarreia grave, que pode levar à desidratação, reduzindo a morbidade e a mortalidade infantil^(3, 6, 9, 11, 14, 19).

Tabela 1

Vacinas de rotavírus em desenvolvimento



O conhecimento da distribuição dos tipos de rotavírus na população é importante como subsídio para as estratégias de desenvolvimento de vacinas. Os resultados obtidos em trabalhos no Brasil,

em contraste com outros países, demonstram que as infecções humanas por rotavírus são peculiares, apresentando alta frequência de infecções mistas, tipos incomuns, além dos tipos mundialmente distribuídos. Estudos epidemiológicos mais abrangentes são necessários para a futura inclusão de novos genótipos/sorotipos nas vacinas a serem introduzidas no Brasil.

Referências Bibliográficas

1. ARAUJO, IT; FERREIRA, MS; FIALHO, AM; ASSIS, RM; CRUZ, CM; ROCHA, M; LEITE, JPG. 2001. Rotavirus genotypes P[4]G9, P[6]G9, P[8]G9 in hospitalized children with acute gastroenteritis in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol* 39:1999-2001.
2. BERN, C., MARTINES, J., ZOYSA, I.; GLASS, R.I. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull.WHO*, 70:705-14, 1992.
3. BERNSTEIN, DI.; GLASS, RI.; RODGERS, G; DAVIDSON, BL; SACK, DA et all. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA*, 273(15): 1191-96, 1995.
4. CARMONA, RCC; TIMENETSKY, MCST; SILVA, FF; GRANATO, CFH. Characterization of rotavirus strains from hospitalized and outpatient children with acute diarrhoea in São Paulo, Brazil. *J. Med. Virol.*, 74: 166-72, 2004.
5. CARMONA, RCC , TIMENETSKY, MCST. Surveillance of rotavirus stains in São Paulo, Brazil, from 1996 to 2003. In: Program and Abstracts of The Sixth International Rotavirus Symposium, July 7-9, Mexico City, Mexico. Abstract Poster, 2004.
6. CASTRO, L RODRIGUES D, FLAUZINO R, MOURA M, LEITE JPG. An outbreak of diarrhea associated with rotavirus serotype 1 in a day care nursery in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, R.J.* 89: 5-9, 1994.
7. CLARCK, FH; OFFIT, PA; ELLIS, RW; EIDEN, JJ; KRAH, D; SHAW, AR; PICHICHERO, M; TREANOR, JJ; BORIAN, FE; BELL, LM; PLOTKIN, SA. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J. Infect. Dis.*, 174(1): 73-80, 1996.
8. ESTES, MK. Advances in molecular biology: Impact on rotavirus vaccine development. *J. Infect. Dis.*, 174: S37-46, 1996.
9. GENTSCH, JR; WOODS, PA; RAMACHANDRAN, M; DAS, BK; LEITE, JP; ALFIERI, A; KUMAR, R; BHAN, MK; GLASS, RI. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J. Infect. Dis.*, 174(1): 30-36, 1996.
10. GLASS, RI; GENTSCH, J; SMITH, JC. Rotavirus vaccines: success by reassortment ? *Science*, 265: 1389-91, 1994.
11. GOUVEA, V; CASTRO, L; TIMENETSKY, MC; GREENBERG, H; SANTOS, N. Rotavirus serotype G5 associated with diarrhea in brazilian children. *J. Clin. Microbiol.*, 32: 1408 - 9, 1994.
12. KAPIKIAN, AZ; HOSHINO, Y; CHANOCK, RM; PÉREZ-SCHAEL, I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe

rotavirus diarrhea in infants and young children. *J. Infect. Dis.*, 174:S65-72, 1996.

13. LEITE, JPG; ALFIERI, AA; WOODS, PA; GLASS, RI; GENTSCH, JR. Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Arch. Virol.*, 141:2365-74, 1996.
14. LINHARES, AC; GABBAY, YB; MASCARENHAS, JDP; FREITAS, RB; FLEWETT, TH; BEARDS, GM. Epidemiology of rotavirus subgroups and serotypes in Belem, Brazil: a three-year study. *Ann.Inst.Pasteur/Virol.*, 139:89-99, 1988.
15. LINHARES, AC; GABBAY, YB; MASCARENHAS, JDP; FREITAS, RB; OLIVEIRA, CS; BELLESI, N; MONTEIRO, TAF; LINS-LAINSON, Z; RAMOS, FLP & VALENTE, SA. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belém, Brazil. *Bull WHO*, 5: 491-500, 1996.
16. Monitoração das Doenças Diarréicas Agudas. Normas e Instruções. Resumo elaborado pelo Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo a partir dos Manuais editados em 1999 pelo CENEPI/Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, com adaptações para a realidade do Estado de São Paulo, 2002
17. MURRAY, CJL; LOPEZ, AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349: 1269-76, 1997.
18. PEREIRA, HG, LINHARES, AC, CANDEIAS, JAN; GLASS, RI. National laboratory surveillance of viral agents of gastroenteritis in Brazil: *Bull. Pan. Am. Health Organ.*, 27:224-33, 1993.
19. PEREZ-SCHAEEL, I; BLANCO, M; GARCIA, D; WHITE, L; ALFONZO, E; CRESPO, I; CUNTO, W; PITTMAN, AL; KAPIKIAN, AZ; FLORES, J. Evaluation of the antigenicity of varying formulations of the rhesus rotavirus-based quadrivalent and the M37 rotavirus vaccine candidates. *J. Med. Virol.*, 42(4): 330-37, 1994.
20. PARASHAR, UD; HUMMELMAN, EG; BRESEE, JS; MILLER, MA; GLASS, RI. Global illness and death caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9: 565-72, 2003.
21. SANTOS, N; VOLOTÃO, EM; SOARES, C; ALBUQUERQUE, MCM; SILVA, FM; CARVALHO, TRB; PEREIRA, CFA; CHIZHIKOV, V; HOSHINO, Y. Rotavirus strains bearing genotype G9 or P[9] recovered from brazilian children with diarrhoea from 1997-1999. *J Clin Microbiol* 39:1157-60, 2001.
22. TIMENETSKY, MCST; GOUVEA, N; SANTOS, N; ALGE, ME; KISIELLIUS, JJ; CARMONA, RCC. Outbreak of severe gastroenteritis in adults and children associated with type G2 rotavirus. *J. Diarrhoeal Dis. Res.*, 14:71-4, 1996.
23. TIMENETSKY, MCST; GOUVEA, V; SANTOS, N; CARMONA, RCC; HOSHINO, Y. A novel human rotavirus serotype with dual G5/G11 specificity. *J. Gen. Virol.*, 78:1373-8, 1997.
24. TIMENETSKY, MCS; SANTOS, N; GOUVEA, N. Survey of rotavirus G and P types associates with human gastroenteritis in São Paulo, Brazil, from 1986 to 1992. *J. Clin. Microbiol.*, 32(10): 2622 - 4, 1994.

Agência Paulista de Controle de Doenças

*Bepa - Av. Dr. Arnaldo, 351 - 12º andar, s. 1.218
Tel.: (11) 3066-8823 / 3066-8824
e-mail: bepa-agencia@saude.sp.gov.br*