



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA HELENA MARTINS VIDAL

**VARIAÇÃO DA SAZONALIDADE E DA IDADE DA INFEÇÃO POR
ROTAVÍRUS EM CONTEXTO DE BAIXA COBERTURA VACINAL**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

DRA. ANA SOFIA MONTEIRO SIMÕES

JANEIRO/2018

**VARIAÇÃO DA SAZONALIDADE E DA IDADE DA INFEÇÃO POR
ROTAVÍRUS EM CONTEXTO DE BAIXA COBERTURA VACINAL**

Artigo científico

Dissertação de Acesso ao Grau de Mestre em Medicina

Maria Helena Martins Vidal

2015256686

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

helenavidal@hotmail.com

Orientador: Fernanda Maria Pereira Rodrigues

Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra

Co-orientador: Ana Sofia Monteiro Simões

Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Coimbra, janeiro de 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Material e Métodos.....	10
Resultados	12
Discussão	16
Agradecimentos	20
Bibliografia.....	21

Resumo

Introdução e objetivos: A vacina contra rotavírus foi licenciada em 2006 e desde então introduzida em programas nacionais de vacinação em mais de 80 países. Estudos de vigilância epidemiológica têm descrito alterações na sazonalidade, com atraso da curva epidémica em 1 a 2 meses, e alterações na idade da gastroenterite aguda causada por este vírus, que passou a ocorrer mais tarde. Em Portugal, a vacina está disponível no mercado privado desde 2006. A cobertura vacinal estimada subiu de 16 para 46% entre 2007 e 2016. O objetivo deste estudo é analisar se, em contexto de baixa cobertura vacinal, se observam variações semelhantes na sazonalidade e na idade de apresentação da gastroenterite aguda por rotavírus.

Métodos: Foi efetuado um estudo observacional retrospectivo, referente ao período de 2012/01/01 a 2016/12/31. Analisaram-se os processos clínicos de todas as crianças com idade ≤ 36 meses observadas no Serviço de Urgência ou internadas na Unidade de Internamento de Curta Duração do Hospital Pediátrico - CHUC, com o diagnóstico de gastroenterite aguda, e nas quais foi efetuada pesquisa de rotavírus nas fezes.

Resultados: Num total de 9299 episódios de gastroenterite aguda foram testadas 2948 (31,7%) amostras de fezes. A proporção de casos de gastroenterite aguda com identificação de rotavírus apresentou variações anuais, mas sem tendência de redução ao longo dos anos. A curva epidémica foi muito variável de ano para ano, não havendo um padrão de sazonalidade. O ano de 2016 revelou-se atípico, com um número muito elevado de casos em outubro-dezembro, diferente do observado nos últimos anos nesta população. Houve uma tendência para apresentação da doença em idades mais tardias, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: Nesta população, e ao contrário do que foi descrito em países com elevadas coberturas vacinais, não observámos uma redução da doença, um atraso da curva epidémica ou alterações na idade das crianças com infecção por este vírus, o que poderá ser justificado pela baixa cobertura vacinal.

Palavras-chave: Rotavírus, Vacinação, Gastreenterite, Sazonalidade, Idade

Abstract

Introduction and aims: Rotavirus vaccine was licensed in 2006 and since then it has been introduced into national immunisation programs in more than 80 countries. Epidemiological surveillance studies have described changes in seasonality, with a 1 to 2 months delay in the epidemic curves and also a delay in the age of children with acute gastroenteritis caused by this virus. In Portugal, the vaccine has been available in the private market since 2006. Estimated vaccine coverage increased from 16 to 46% between 2007 and 2016. The objective of this study is to analyze whether, in the context of low vaccine coverage, similar changes are observed in seasonality and in the age of presentation of rotavirus acute gastroenteritis.

Methods: A retrospective observational study, from 2012/01/01 to 2016/12/31, was performed. All cases of acute gastroenteritis in children aged ≤ 36 months, observed in the Emergency Service or admitted to the Short Stay Unit of the Hospital Pediátrico - CHUC, in which rotavirus was tested in a stool sample, were included.

Results: Out of the 9299 episodes of acute gastroenteritis, 2948 (31.7%) stool samples were tested. The proportion of rotavirus acute gastroenteritis had yearly fluctuations but without a downward trend. The epidemic curve was very variable from year to year, with no seasonal pattern and 2016 was an atypical year, with very high number of cases in october-december, different from what has been observed in recent years in this population. A trend towards delay in age of disease presentation has been observed but with no statistical significant difference.

Conclusion: In this population, and unlike what was described in countries with high vaccine coverage, we did not observe a reduction in disease, a delay in the epidemic

curve, nor a change in the age of children with this infection, which may be due to the low vaccine coverage.

Key-words: Rotavirus, Vaccination, Gastroenteritis, Seasonality, Age

Introdução

A infeção por rotavírus (RV) é a principal causa de gastroenterite aguda (GA) em crianças com idade inferior a 5 anos em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 40% dos casos.^{1,2} Em 2013, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que ocorreriam 215.000 mortes de crianças infetadas por RV a nível global.³ Numa revisão da literatura referente ao período de 1999 a 2010, a incidência de GA por RV na Europa Ocidental era muito elevada, com cerca de 1,33 a 4,96 casos/100 habitantes/ano, com taxas de hospitalização que variavam entre 7% a 81% e com um impacto económico significativo.^{4,5}

As crianças com idades compreendidas entre os 6-24 meses são mais vulneráveis e têm com maior frequência doença grave.⁶

Estudos recentemente publicados mostram que o pico da infeção por RV nos países de clima temperado tende a ocorrer no Inverno, em comparação com os países de clima tropical, onde a doença ocorre durante todo ano.⁷ Há fatores ambientais, tais como a temperatura, a humidade e a pluviosidade, que podem interferir com a incidência da infeção. Vários estudos revelaram que a temperatura é o fator com maior impacto, estando seu aumento associado a uma diminuição da transmissão do vírus, com consequente redução da doença.⁸⁻¹⁰

O RV é altamente contagioso. Transmite-se por via fecal-oral, através do contacto interpessoal e de fómites. Tem um período de incubação de aproximadamente 48 horas. As manifestações clínicas mais frequentes são os vómitos e a diarreia podendo apresentar desde quadros ligeiros até desidratação grave.¹¹ Estão descritas outras manifestações tais como convulsões e encefalites em 2 a 5% dos casos.^{12,13}

O RV, membro da família *Reoviridae*, contém no seu genoma 11 segmentos de RNA de cadeia dupla, que codificam 6 proteínas estruturais (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 e VP7) e 6 não estruturais (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 e NSP6). Apresenta uma capsíde com 3 camadas proteicas: interna, média e externa. A camada média (VP6) define 7 grupos. Os grupos A, B e C estão associados a doença no homem e em animais, enquanto os D, E, F e G são exclusivos de animais.¹⁴ As proteínas estruturais VP4 (glicoproteína) e VP7 (proteína ativadora da protéase) definem os serotipos do grupo A, que é o mais relevante em termos epidemiológicos e de impacto na saúde pública. São classificados em serotipos G e P de acordo com variações antigénicas das proteínas VP7 e VP4, respetivamente. Quando o serotipo P é seguido de um número entre [], representa o genótipo. Até ao momento foram identificados 27 serotipos G e 37 serotipos P em humanos e animais.¹² Antes da introdução da vacina, os genótipos G1P[8], G3P[8], G4P[8], G2P[4] e G9P[8] correspondiam a mais de 90% das estirpes globalmente identificadas, podendo co-circular e/ou variar de ano para ano numa mesma comunidade.^{15,16}

Em 2006 foram licenciadas duas vacinas vivas orais contra RV: Rotarix® [GlaxoSmithKline Biologicals], uma vacina monovalente de rotavírus humano G1P[8], administrada em 2 doses e RotaTeq® [Sanofi Pasteur MSD], uma vacina pentavalente de reagrupamento humano-bovino (G1, G2, G3, G4 e P[8]), administrada em 3 doses. Ambas demonstraram ser seguras e ter eficácia elevada para prevenção de doença grave.^{17,18} Onze anos após o seu licenciamento, mais de 80 países já as introduziram nos seus programas nacionais de vacinação,^{1,19} enquanto outros as utilizam no mercado privado.

Estudos efetuados em áreas de elevada cobertura vacinal, demonstraram alterações significativas na epidemiologia da infeção por RV pouco tempo após a

introdução da vacina. Observou-se uma diminuição muito significativa no número de internamentos e observações por GA por RV, bem como uma redução importante do número de testes laboratoriais positivos²⁰⁻²³, tanto nas crianças vacinadas como nos grupos etários mais velhos, sugerindo proteção indireta (imunidade de grupo)²⁴⁻²⁶, que se tem mantido ao longo dos anos.²⁷ Mas, para além da redução da magnitude da curva desta infeção, foi também notado um início mais tardio da mesma, bem como um aumento na idade média da apresentação da doença.^{28,29} Na europa, em 2015/16, os genótipos G1P[8], G4P[8], G2P[4], G9P[8], G3P[8] e G12P[8] constituíram 92% das estirpes identificadas, sendo G9P[8] o predominante. Em Itália e Espanha G12P[8] foi o mais frequentemente detetado. Até à data não há evidência de que os programas vacinais levem à emergência de novas estirpes.³⁰ Alguns estudos demonstraram também uma redução do número de convulsões.³¹⁻³³

Em Portugal, as duas vacinas estão disponíveis no mercado privado desde 2006, mas não fazem parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV). A Comissão de Vacinas da Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda a sua utilização em todas as crianças saudáveis.³⁴ A cobertura vacinal estimada subiu de 16 para 46% entre 2007 e 2016. Esta estimativa tem por base dados de vendas e coortes de nascimentos, assumindo *compliance* de 1,9 e 2,8 doses para Rotarix® e RotaTeq®, respetivamente (dados- cortesia da MSD).

São objetivos deste estudo avaliar se, com coberturas vacinais baixas, se observaram variações na sazonalidade e na idade de apresentação desta infeção, semelhantes às descritas nos países com vacinação universal.

Material e Métodos

I. Tipo de estudo

Foi efetuado um estudo observacional retrospectivo, no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Esta unidade de saúde presta cuidados terciários e secundários a toda a população com idade inferior a 18 anos da região centro do país, bem como cuidados primários na cidade, uma vez que estes não estão disponíveis nas 24 horas.

II. Duração do estudo

O estudo compreendeu um período de 5 anos, desde 1 de janeiro 2012 até 31 dezembro de 2016.

III. Definição de caso

Foram analisados todos os episódios de observação no Serviço de Urgência (SU) ou internamento na Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD) no Hospital Pediátrico – CHUC, referentes a crianças com idade ≤ 36 meses, com o diagnóstico de GA e com pesquisa de RV nas fezes. A GA foi definida como a presença de três ou mais dejeções líquidas ou de consistência mais mole que o habitual num período de 24 horas, acompanhadas ou não por febre ou vômitos, com duração < 7 dias e precedido por um período livre de doença de 14 dias. Se a criança tiver sido admitida na UICD, a amostra de fezes terá que ter sido colhida nas primeiras 48 horas de internamento. Nos casos em que a criança tiver mais do que uma observação no SU por GA, considera-se tratar-se de um novo episódio se tiver ocorrido um intervalo livre de sintomas superior a 14 dias. Foram excluídas as crianças em que a obtenção da amostra de fezes não foi possível, bem como as crianças com patologia gastrointestinal crónica ou com imunodeficiência.

A pesquisa de RV nas GA neste grupo etário faz parte da prática clínica do SU no Hospital Pediátrico – CHUC.

IV. Identificação de Rotavírus

As amostras de fezes foram testadas para RV através de um teste rápido baseado numa técnica de imunocromatografia (VIKIA®, Biomerieux, França e Rida®Quick, R-Biopharm, Alemanha).

V. Instrumentos e procedimentos de recolha e análise de dados

Através da base de dados informática do Hospital Pediátrico - CHUC procedeu-se à identificação de todos os casos de GA utilizando os códigos de diagnóstico ICD-9 001–009 (excluindo 003.2 e 006.3–006.8) – doenças intestinais infecciosas e 787.91 - diarreia.

Obtiveram-se todos os resultados dos testes de RV através da base de dados do laboratório de Bioquímica do Hospital Pediátrico - CHUC.

Foi avaliada a distribuição anual e mensal dos testes positivos e as idades das crianças com gastroenterite aguda por rotavírus (GARV).

A significância das diferenças de idade ao longo dos 5 anos foi testada utilizando análise de variância simples (One-way ANOVA). Aceitou-se como nível de significância um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante os 5 anos do estudo registaram-se 9299 episódios de GA, cuja distribuição anual se apresenta na figura 1, com valores mínimo e máximo de episódios em 2013 (n=1704) e 2012 (n=2031), respetivamente.

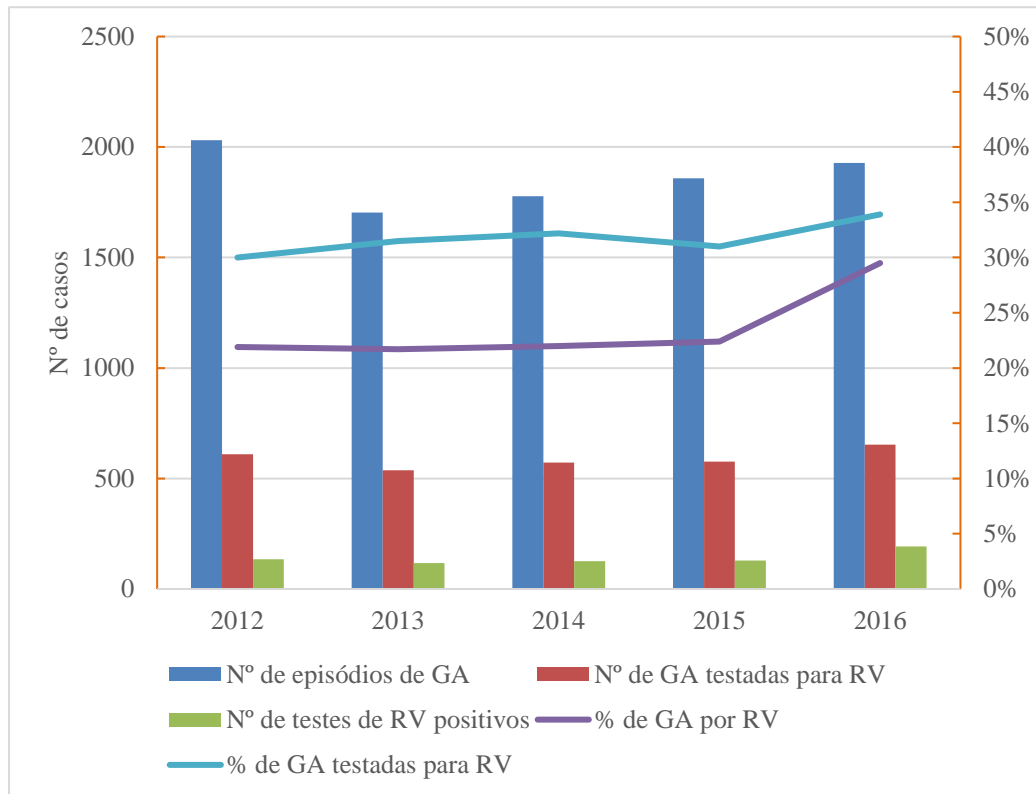


Figura. 1 Distribuição dos episódios de gastroenterite aguda (GA), dos episódios e percentagem de GA testadas para rotavírus (RV) e dos episódios e percentagem de GA positivos para RV, no Serviço de Urgência de 2012 a 2016

Durante o período do estudo, a percentagem de casos testados para RV manteve-se estável: foram realizadas 2948 colheitas de fezes (31,7%) e a percentagem anual de casos testados variou entre 30,0% (n=610/2032; 2012) e 34,0% (n=653/1928; 2016), (figura 1).

Das 2948 amostras de fezes testadas para RV, 699 (23,5%) foram positivas. Esta percentagem manteve-se muito estável de 2012 a 2015 com um valor mínimo de 21,7% (n=117/537; 2013) e máximo de 22,40% (n=129/576; 2015), tendo aumentado em 2016 (29,5%) (figura 1).

A evolução do número e percentagem de internamentos em UICD por GARV é apresentada na figura 2, observando-se flutuações ao longo do período de estudo [mínimo n=25 (4,3%) em 2015 e máximo n=41 (6,3%) em 2016], mas sem tendências mantidas de descida.

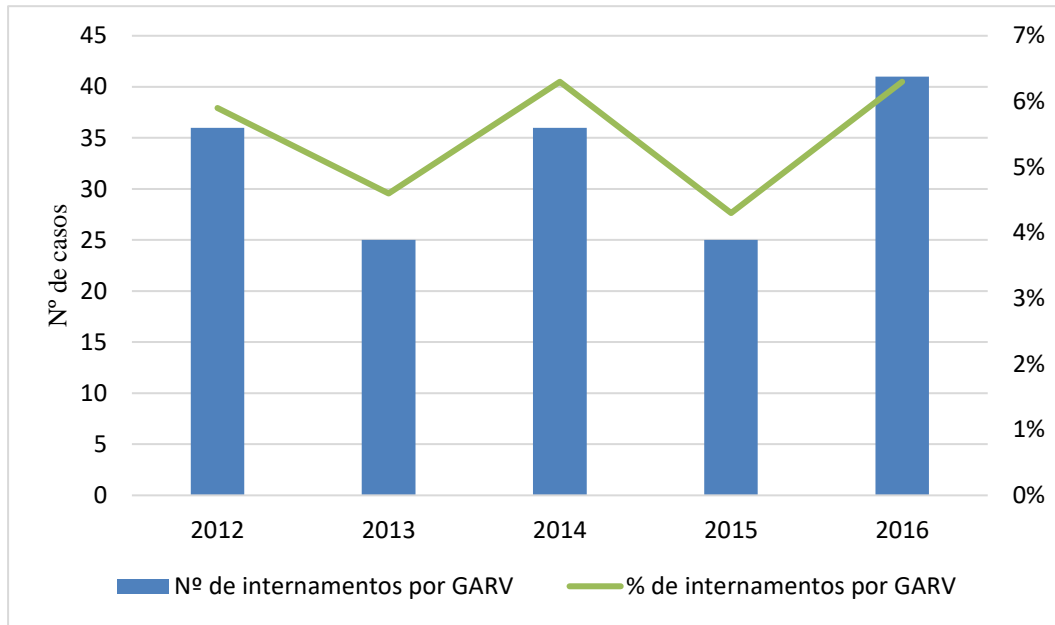


Figura. 2 Evolução do número e percentagem de internamentos por gastroenterite aguda por rotavírus (GARV) na Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD)

Em relação à sazonalidade, as curvas de cada uma das epidemias anuais apresentam diferenças muito claras. Em 2012, o pico da epidemia ocorreu em março, em 2013 foi em junho, em 2014 em abril, em 2015 em janeiro e por fim, em 2016, ocorreu em novembro, sendo muito mais acentuado do que nos outros anos (figuras 3 e 4).

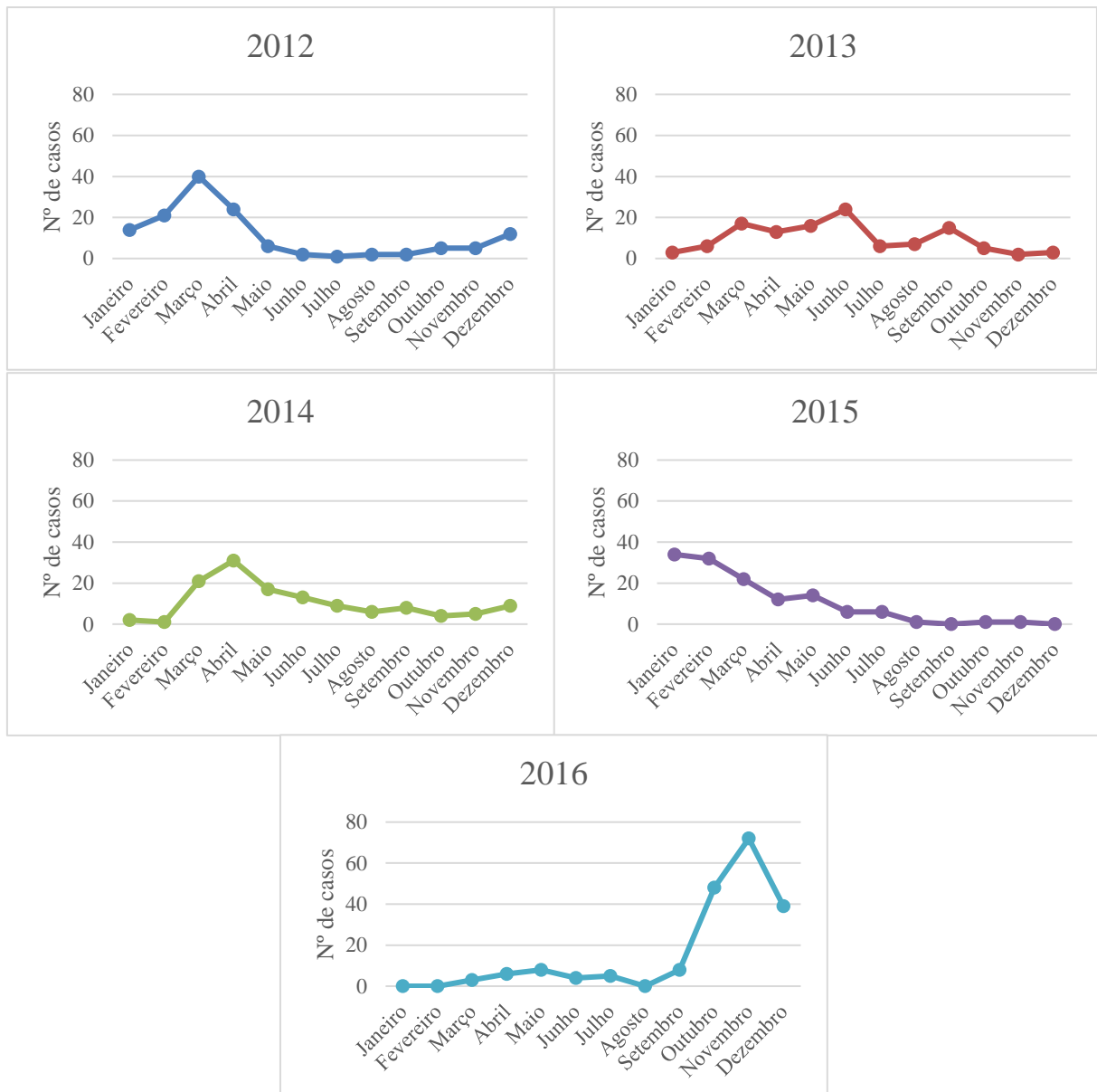


Figura. 3 Distribuição mensal das gastroenterites agudas por rotavírus de 2012 a 2016

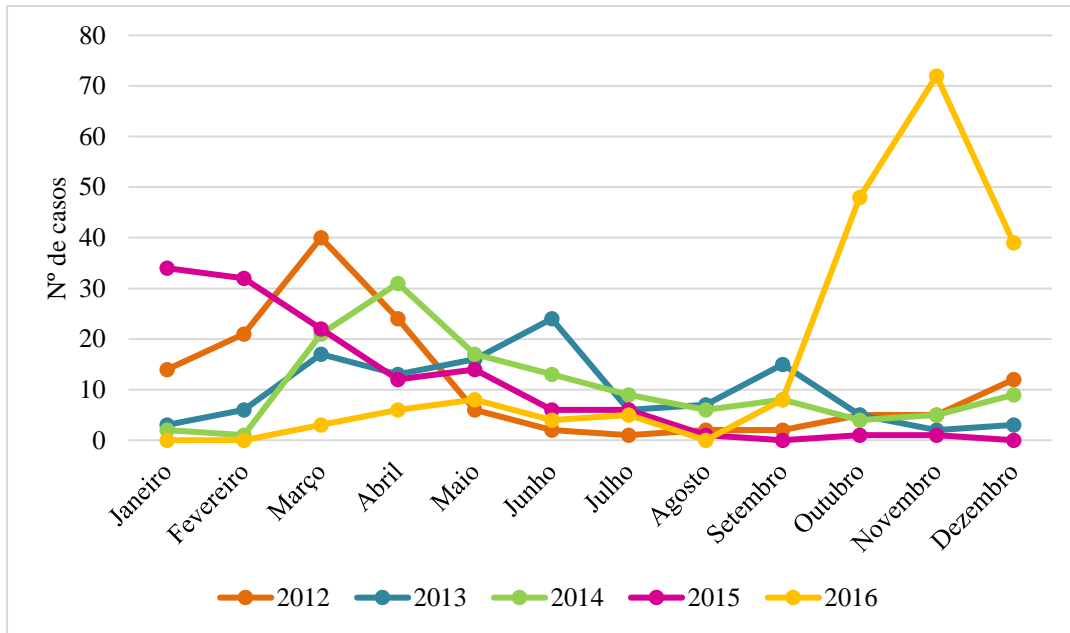


Figura. 4 Distribuição anual e mensal das gastroenterites agudas por rotavírus

A média das idades das crianças com GARV em cada ano, de 2012 a 2016, foi de 14,9 meses, 15,8 meses, 15,9 meses, 16,7 meses e 17,4 meses, respetivamente, sugerindo uma tendência de subida, mas sem diferença estatisticamente significativa ($p= 0,0970$).

Discussão

Introduzida pela primeira vez nos EUA em 2006, a vacina contra o RV faz parte do programa de vacinação de vários países da América, da Oceânia, de África e da Europa, incluindo Bélgica, Luxemburgo, Finlândia, Áustria, Inglaterra e algumas regiões da Alemanha.

Em países com vacinação universal, observou-se que a epidemia anual passou a apresentar picos mais tardios.^{4,35,36} Nos EUA, muito rapidamente se observou um atraso de 8 a 15 semanas nos anos após introdução da vacina quando comparados com o período pré-vacinal.²⁸ Também foram descritas alterações na sazonalidade no Brasil, com o início e o pico da epidemia a ocorrerem 3 meses mais tarde em comparação com a era pré-vacinal.^{37,38}

Na Europa o pico da infecção ocorria no início de cada ano.³⁰ A Bélgica foi o primeiro país europeu a introduzir a vacina contra o RV, atingindo elevadas taxas de cobertura (85-90% entre 2008-2009). Na era pré-vacinal, o pico epidémico ocorria entre janeiro e março.²¹ Após introdução da vacina observou-se um atraso de 4 a 6 semanas no início da doença e no pico de incidência.³⁹ Na Inglaterra, no período pré-vacinação, o pico anual ocorria entre os meses de fevereiro e março.⁴⁰ Após a introdução da vacina em julho de 2013, observou-se um atraso neste pico, passando a ocorrer no final de abril (2014 e 2015) e maio (2015 e 2016).³⁰

Em Portugal a vacina contra RV está apenas disponível no mercado privado e as taxas de coberturas vacinal são relativamente baixas.

Neste estudo, as curvas de cada uma das epidemias anuais revelaram diferenças óbvias. O pico ocorreu mais frequentemente nos primeiros meses do ano (2012, 2014 e 2015), mas observou-se em junho em 2013 e em novembro em 2016, períodos em que o

número de casos era habitualmente muito baixo. Embora não haja dados disponíveis para comparar com o período pré-vacinal, não se observa um padrão de sazonalidade típico nem uma tendência de atraso da epidemia.

Relativamente à idade da infecção, verificou-se uma tendência de aumento da mesma, mas sem diferença estatisticamente significativa. Esta tendência para ocorrer em crianças mais velhas tem sido registada em diversos países com vacinação universal. No Reino Unido, desde a introdução da vacina, a idade média da infecção passou de 12 meses para 23 meses, assistindo-se a uma redução da doença de 84% em crianças com menos de 2 anos.⁴¹ Na era pré-vacinal, 35% das amostras positivas eram de crianças com menos de 12 meses, enquanto que em 2014/15 esta proporção passou para 25% e em 2015/16 para 16%.³⁰ Na Áustria, durante a era pré-vacinal, a infecção por RV ocorria tipicamente em crianças com idade inferior a 1 ano e após a introdução da vacina passou a ser mais frequente no grupo etário dos 1 aos 5 anos.⁴² Na Alemanha, em 2015 e 2016, a doença foi mais frequente em crianças com idades entre os 2 e 4 anos, e assistiu-se também ao aumento de casos na população mais velha (15-64 anos e > 64 anos).³⁰ Esta alteração da idade da doença poderá ser explicada por uma proteção indireta das crianças não vacinadas como resultado de uma redução da transmissão do RV na comunidade quando se atingem coberturas vacinais elevadas. Assim, haverá maior percentagem de crianças que não estiveram expostas ao RV,^{37,43} levando a acumulação de suscetíveis, que irão contrair a infecção mais tarde.

Um estudo de monitorização epidemiológica desta infecção a decorrer no SU do Hospital Pediátrico - CHUC desde 2006, demonstrou que, ao longo dos anos, têm ocorrido flutuações nas taxas de observação no SU e nos internamentos por GARV, mas sem tendências óbvias de redução.⁴⁴ No entanto, um estudo caso-controlo efetuado no mesmo hospital, de 2006 a 2012, mostrou uma elevada efetividade das vacinas para

prevenir internamento (96,1%) e observação (83,7%) no SU por GARV,⁴⁵ demonstrando que estas poderão ter um impacto significativo na redução desta infeção na população portuguesa, tal como ocorreu noutros países, se a cobertura vacinal for superior à atual. Em 2016 houve mesmo um aumento importante do número e percentagem de casos de GA atribuídos ao RV. Este facto poderá dever-se à acumulação de crianças não vacinadas e, portanto, suscetíveis, ou à introdução de um novo genótipo de RV nesta comunidade para o qual não existia imunidade. Está em curso a caracterização genética destes vírus o que poderá ajudar a compreender esta epidemia.

Numa avaliação retrospectiva, que decorreu no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014 (15 anos), nesta mesma população, não observámos uma redução das admissões no SU do Hospital Pediátrico - CHUC por convulsão febril ou por outras convulsões, em qualquer grupo etário, ao contrário do descrito em países com elevada cobertura vacinal.⁴⁶ Tal como para a GARV, a baixa cobertura vacinal poderá explicar o facto de não se observar redução das convulsões.

Quanto às limitações deste estudo é de salientar que apenas foram obtidas amostras de fezes em 30% das GA. Todavia, esta proporção manteve-se constante ao longo dos anos e é idêntica à obtida em estudos semelhantes efetuados noutros países.^{38,47} Não é possível comparar as curvas epidémicas e a idade da doença com a era pré-vacinal por falta de dados relativos a esse período.

Em conclusão, à semelhança do observado nesta população para a GARV e para as convulsões, e ao contrário do descrito em países com elevada cobertura vacinal, não encontramos alteração da sazonalidade com atraso no pico da curva epidémica, o que poderá ser explicado pelas baixas coberturas vacinais. Também não observámos alterações na idade das crianças observadas com GARV. A vigilância epidemiológica

desta doença prevenível por vacinação é muito importante para auxiliar os programas vacinais.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Fernanda Rodrigues por toda a sua disponibilidade e pela sua enorme vontade de ensinar e ajudar. Pelas sugestões sábias durante a orientação de todo este percurso.

Agradeço à Dra. Sofia Simões, co-orientadora, pela sua disponibilidade e simpatia permitindo assim a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional e motivação.

Às minhas irmãs, Isabel Vidal e Carolina Vidal, que estiveram sempre dispostas em ajudar e pelos seus conselhos.

Bibliografia

1. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality From Diarrhea. *J Infect Dis* 2017;**215**:1666–1672.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus surveillance-worldwide, 2001–2008. *MMWR* 2008;**57**:1255–1257.
3. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD, Agocs M, Serhan F, et al. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clin Infect Dis* 2016;**62**:S96–S105.
4. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, Khoury AC El, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: A scoping review. *BMC Infect Dis BioMed Central Ltd*; 2012;**12**:62.
5. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio A Lo, Shamir R, Szajewska H. Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;**59**:132–152.
6. Kim A, Chang JY, Shin S, Yi H, Moon JS, Ko JS, et al. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination. *J Korean Med Sci* 2017;**32**:465–474.
7. Patel MM, Pitzer V, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, et al. Global Seasonality of Rotavirus Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2013;**32**:134–147.

8. Atchison CJ, Tam CC, Hajat S, Pelt W van, Cowden JM, Lopman BA. Temperature-dependent transmission of rotavirus in Great Britain and The Netherlands. *Proc R Soc B Biol Sci* 2010;**277**:933–942.
9. D’SOUZA RM, HALL G, BECKER NG. Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age. *Epidemiol Infect* 2008;**136**:56–64.
10. ONOZUKA D, HASHIZUME M, HAGIHARA A. Effects of weather variability on infectious gastroenteritis. *Epidemiol Infect* 2010;**138**:236–243.
11. Bass DM, Greenberg HB. Rotaviruses. *Antimicrobe*. <http://www.antimicrobe.org/v18.asp> (13 January 2018)
12. Luchs A, Timenetsky M do CST. Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. *Einstein (São Paulo)* 2016;**14**:278–287.
13. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol* 2007;**22**:1367–1370.
14. Martella V, Bányai K, Matthijnssens J, Buonavoglia C, Ciarlet M. Zoonotic aspects of rotaviruses. *Vet Microbiol* 2010;**140**:246–255.
15. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, 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**:S146–S159.
16. 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.

17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Damme P Van, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006;**354**:23–33.
18. Ruiz-Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez F, Abate H, Breuer T, Clemens S, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;**354**:11–22.
19. PATH. Rotavirus Vaccine Country Introductions: Maps and List. 2016. <http://vaccineresources.org/details.php?i=2235>
20. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Damme P Van, Al. E. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine* 2011;**29**:4698–4703.
21. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:120–125.
22. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal Mass Vaccination Against Rotavirus Gastroenteritis: Impact on Hospitalization Rates in Austrian Children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;**29**:319–323.
23. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr* 2013;**172**:739–746.
24. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al.

- Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:245–253.
25. Paulke-korinek M, Kundi M, Rendi-wagner P, Martin A De, Eder G, Schmidle-loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* Elsevier Ltd; 2011;**29**:2791–2796.
 26. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, Collins S, Allen DJ, Nawaz S, et al. Rapid declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated individuals within 1 year of rotavirus vaccine introduction in England and Wales. *J Infect Dis* 2016;**213**:243–249.
 27. Hoog MLA de, Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz H-I, Martinon-Torres F, Bruijning-Verhagen P. Report of the Fifth European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination (EEROVAC) Utrecht, The Netherlands, 20–22 March 2017. *Hum Vaccin Immunother* 2017;
 28. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, et. Decline and Change in Seasonality of US Rotavirus Activity After the Introduction of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2009;**124**:465–471.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. Delayed Onset and Diminished Magnitude of Rotavirus Activity --- United States, November 2007--May 2008. *MMWR* 2008;**57**:697–700.
 30. Hungerford D, Iturriza-Gómara M. EuroRotaNet: Annual report 2016- Rotavirus Network. EuroRotaNet. 2017. p. 1–21.
 31. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, Klein NP, Yih K, Glanz J, et al. Protective

- Association Between Rotavirus Vaccination and Childhood Seizures in the Year Following Vaccination in US Children. *Clin Infect Dis* 2014;**58**:173–177.
32. Jacobo Pardo-Seco, Cebey-López M, Martínón-Torres N, Salas A, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro C, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalization for seizures. *Pediatr Infect Dis J* 2015;**34**:769–773.
33. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Febrile Seizures in the Era of Rotavirus Vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;**5**:206–209.
34. Moreira D, Prata F, Varandas L, Gouveia C, Rodrigues F. Recomendações sobre vacinas extra Programa Nacional de Vacinação- Atualização 2018. Comissão Vacinas da Soc. Infeciologia Pediátrica e da Soc. Port. Pediatr. 2018.
35. Suzuki H, Sakai T, Tanabe N, Okabe N. Peak rotavirus activity shifted from winter to early spring in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;**24**:257–260.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Reduction in Rotavirus After Vaccine Introduction --- United States, 2000--2009. *MMWR* 2009;**58**:1146–1149.
37. Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. New insights into rotavirus vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012;**8**:1022–1028.
38. Sáfyadi MAP, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, Moraes JC de, Pinheiro CF, et al. Hospital-based Surveillance to Evaluate the Impact of Rotavirus Vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2010;**29**:1019–1022.
39. Braeckman T, Herck K Van, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Damme P Van. Rotavirus Vaccines in Belgium: Policy and Impact. *Pediatr Infect Dis J* 2011;**30**:S21–S24.
40. Thomas SL, Atkins K, Elliot AJ, Hughes HE. Impact of the national rotavirus

vaccination programme on acute gastroenteritis in England and associated costs averted. *Vaccine* The Authors; 2016;**35**:680–686.

41. Hungerford D, Read JM, Cooke RPD, Vivancos R, Iturriza-Gómara M, Allen DJ, et al. Early impact of rotavirus vaccination in a large paediatric hospital in the UK. *J Hosp Infect* 2016;**93**:117–120.
42. Prelog M, Gorth P, Zwazl I, Kleines M, Streng A, Zlamy M, et al. Universal mass vaccination against rotavirus: Indirect effects on rotavirus infections in neonates and unvaccinated young infants not eligible for vaccination. *J Infect Dis* 2016;**214**:546–555.
43. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine* Elsevier Ltd; 2015;**33**:3795–3800.
44. Rodrigues F, Iturriza-gómara M, Marlow R, Gray J, Nawaz S, Januário L, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol* Elsevier B.V.; 2013;**56**:129–134.
45. Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, Trotter C, Januário L, Rodrigues F, et al. Case Control Study of Rotavirus Vaccine Effectiveness in Portugal During 6 Years of Private Market Use. *Pediatr Infect Dis J* 2015;**34**:509–512.
46. Simões A, et al. Convulsões em crianças no contexto da utilização da vacina contra Rotavírus. *Póster com apresentação em sala, XV Jornadas de Infeciologia Pediátrica* 2017.
47. Räsänen S, Lappalainen S, Salminen M, Huhti L, Vesikari T. Noroviruses in children seen in a hospital for acute gastroenteritis in Finland. *Eur J Pediatr*

[Variação da sazonalidade e da idade da infecção por rotavírus em contexto de baixa cobertura vacinal]

2011;**170**:1413–1418.