

Recomendações Sobre a Vacinação Contra *Rotavirus*

Recommendations on Vaccination Against *Rotavirus*

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Acta Pediatr Port 2018;49:282-7

DOI: 10.21069/APP.2018.14714

Resumo

Este trabalho sobre a vacinação contra rotavírus é o terceiro de uma série de cinco, que compõem as recomendações da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, atualizadas em 2018, para vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação. Os restantes quatro trabalhos, publicados ou a publicar também na Acta Pediátrica Portuguesa abordam as vacinas contra *Neisseria meningitidis*, contra o vírus do papiloma humano no género masculino, contra a varicela e contra o vírus da hepatite A.

Palavras-chave: Criança; Infecções por Rotavírus/prevenção e controlo; Portugal; Vacinação; Vacinas contra Rotavírus

Abstract

This paper on vaccination against rotavirus is the third of a series of five on the recommendations of the Vaccine Committee of the Portuguese Society of Paediatric Infectious Diseases and the Portuguese Society of Paediatrics, updated in 2018, for vaccines not included in the Portuguese national vaccination programme. The other four papers, also published or to be published in Acta Pediátrica Portuguesa, discuss the recommendations for vaccination against *Neisseria meningitidis*, human papillomavirus in males, varicella and hepatitis A virus.

Keywords: Child; Rotavirus Infections/prevention & control; Rotavirus Vaccines; Portugal; Vaccination

Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é uma infeção muito comum nos primeiros anos de vida, tanto em países industrializados como em vias de desenvolvimento, sendo os vírus os agentes etiológicos mais frequentes.¹⁻⁴ Predominam *rotavirus* (RV), *norovirus* e, com menor relevância, *adenovirus* e *astrovirus*. As bactérias são menos comuns, permanecendo ainda uma proporção de casos sem causa identificável.⁴

Nos países de clima temperado, a GEA por *rotavirus* predomina no inverno e na primavera. Pode atingir qual-

quer criança e, a quase totalidade destas, aos 5 anos de idade, já teve pelo menos um episódio, ocorrendo mais frequentemente entre os 6 e os 24 meses. Na história natural da diarreia por RV, as infeções subsequentes por diferentes tipos são frequentes, mas de menor gravidade. Nos países desenvolvidos, grande parte dos casos de GEA por *rotavirus* não necessita de hospitalização, mas o impacto desta patologia na saúde pública é muito significativo. Globalmente os tipos G1-G4 e G9 estão associados à maioria das infeções.

Vacinas

Neste contexto, o desenvolvimento de vacinas contra RV foi uma prioridade, estando comercializadas e disponíveis duas no nosso país, desde 2006, com composição e esquemas posológicos diferentes (Tabela 1).

Estas vacinas foram estudadas de uma forma extensiva, incluindo países da Europa, antes do seu lançamento, evidenciando um bom perfil de eficácia e segurança.^{5,6} Embora os desenhos dos estudos não permitam a comparação direta entre as duas vacinas, os resultados podem ser considerados sobreponíveis. A evidência da sua eficácia existe para o esquema completo, podendo esquemas incompletos resultar em redução da mesma.^{7,8} Não há informação quanto à utilização de diferentes vacinas na mesma criança, pelo que esta prática não é recomendada.^{7,8}

Correspondência

Luís Varandas
lvarandas@gmail.com
Hospital Dona Estefânia, R. Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal
Recebido: 08/02/2018 | Aceite: 09/02/2018

Tabela 1. Características das vacinas contra rotavirus e esquema vacinal aprovado pela EMA

	RotaTeq® MSD	Rotarix® GSK
Tipo	Viva, oral	Viva, oral
Composição	Reagrupamento bovino-humano G1, G2, G3, G4; P[8]	Humana atenuada G1; P[8]
Número de doses	Três	Duas
Primeira dose	A partir das 6 semanas e nunca depois das 12 semanas	A partir das 6 semanas
Dose(s) subsequente(s)	O esquema de vacinação deve estar concluído preferencialmente às 20-22 semanas. Se necessário, terceira dose pode ser administrada até às 32 semanas	O esquema de vacinação deve preferencialmente ser administrado antes das 16 semanas, mas deve estar completo pelas 24 semanas
Intervalo entre doses	Mínimo de quatro semanas	Mínimo de quatro semanas
Administração simultânea com as outras vacinas do programa nacional de vacinação	Sim	Sim
Administração ao pré-termo	≥ 25 semanas idade gestacional	> 27 semanas idade gestacional

A amamentação não altera a eficácia da vacina,⁹ não sendo necessária a sua interrupção. Estudos pré e pós-licenciamento demonstraram que a imunogenicidade e eficácia das vacinas contra RV se estende aos prematuros, o que conduziu à recomendação de que a vacinação deste grupo deverá ser efetuada no mesmo esquema, de acordo com a idade cronológica,¹⁰⁻¹² sempre que esteja clinicamente estável. As recomendações americanas do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), publicadas em 2009,¹³ referem que a administração não deverá ser feita no hospital pelo risco de transmissão do vírus vacinal. Pela ausência de evidência que tal ocorra e pela importância da vacinação deste grupo vulnerável na idade apropriada,^{14,15} as recomendações mais recentes no Reino Unido (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) e na Austrália (*Australian Immunization Handbook*), bem como as recomendações de 2014 da European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID),¹⁶ propõem a utilização da vacina nos ainda hospitalizados clinicamente estáveis, reforçando que nestas circunstâncias deverão ser rigorosamente cumpridas as medidas para evitar transmissão a grupos de risco.

Uma publicação recente sobre segurança da utilização da vacina numa unidade de cuidados intensivos neonatais americana, concluiu que a vacina era bem tolerada e com baixo risco de transmissão sintomática aos não vacinados.¹⁷ Outro estudo prospetivo de coorte efetuado numa unidade de cuidados intensivos neonatais demonstrou que não foram observados casos de RV vacinal nos prematuros não vacinados, concluindo que o atraso na vacinação até a alta do hospital pode levar a oportunidades de vacinação perdidas e ser desnecessário em instituições onde as medidas de controlo de infeção são cumpridos.¹⁸

Apesar das limitações dos estudos pelo pequeno número de doentes incluídos, os resultados sugerem

que as crianças infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) têm uma resposta a esta vacina comparável às crianças VIH negativas e que as vacinas são bem toleradas.^{19,20}

Contraindicações à vacina e precauções

Os estudos da vacina foram efetuados em lactentes saudáveis pelo que, atualmente, não há evidência suficiente para que sejam feitas recomendações específicas para crianças com patologia subjacente, tais como malformações gastrointestinais, invaginação intestinal prévia ou cirurgia abdominal. Pelo risco de efeitos secundários, não deve ser administrada a lactentes imunocomprometidos ou potencialmente imunocomprometidos. A administração deve ser adiada em crianças com diarreia aguda ou vômitos. Porque há possibilidade de eliminação do vírus vacinal nas fezes, devem ser administradas com precaução a crianças que se encontram em contacto próximo com pessoas que apresentem imunodeficiência.

Experiência da utilização das vacinas

Vários países introduziram estas vacinas nos seus programas nacionais (mais de 80 países). Nos EUA está recomendada para imunização de rotina desde 2006. Na Europa faz parte do programa nacional de vacinação de vários países, tais como Áustria, Reino Unido, Bélgica, Finlândia, Luxemburgo, Noruega. Alguns países têm sistemas de participação e noutros existe no mercado privado com recomendações de sociedades científicas. Tem sido descrita uma diminuição muito significativa no número de internamentos e observações por GEA por

rotavirus, bem como redução importante do número de testes laboratoriais positivos para RV,²¹⁻²⁶ tanto entre as crianças que foram alvo de vacinação como nos grupos mais velhos, sugerindo um efeito de imunidade de grupo.^{27,28} Além da redução da magnitude da curva de casos desta infeção, foi também notado um início mais tardio da mesma.^{21,22} Estudos efetuados na Bélgica²⁹ e Finlândia³⁰ demonstraram efetividade $\geq 90\%$ para prevenir hospitalização. As tendências a longo prazo indicam que este impacto é mantido ao longo dos anos.³¹

Mais recentemente, começou de ser publicada evidência de associação entre a utilização da vacina e uma menor taxa de convulsões febris e não febris.³²⁻³⁴ São vários os mecanismos que poderão explicar esta associação protetora, nomeadamente a prevenção da infeção sistémica com envolvimento do sistema nervoso central.³⁵

A monitorização após comercialização demonstrou para ambas as vacinas um risco pequeno, mas mensurável, de invaginação intestinal. Estudos observacionais de segurança realizados em vários países mostraram um risco aumentado de até seis casos adicionais por 100 000 lactentes vacinados, durante o período de sete dias após a vacinação, em particular depois da primeira dose. No entanto, não é ainda claro se as vacinas contra RV afetam ou não a incidência global da invaginação intestinal.^{7,8,36-38} Um estudo recente detetou correlação entre invaginação intestinal e idade de administração da primeira dose, não existindo aumento de risco quando as vacinas foram administradas antes dos 89 dias de idade, mas estando presente quando as mesmas foram dadas entre os 90 e os 179 dias.³⁹ As recomendações mais recentes da European Society for Paediatric Infectious Diseases reforçam a importância da administração o mais precocemente possível para que este risco possa ser minimizado.¹⁶

Há evidência de eliminação do vírus nas fezes após vacinação com as duas vacinas,⁴⁰⁻⁴² com taxas mais elevadas para Rotarix[®],⁴² mas com muito poucos casos documentados de transmissão para contactos. Com RotaTeq[®] foi recentemente descrito o aparecimento de duplo *reassortant* entre dois vírus incluídos na vacina, que pode causar diarreia, e transmissão para contactos.^{41,43}

Epidemiologia nacional

Em Portugal existem alguns estudos sobre infeção por RV antes do início da comercialização das vacinas e após introdução das mesmas no mercado privado.⁴⁴⁻⁴⁷ As coberturas vacinais estimadas foram subindo lentamente, até atingirem valores próximos dos 45% em

2016, com utilização semelhante das duas vacinas.

A proporção de identificação de *rotavirus* em GEA em internamento na era pré-vacinal foi de 40% num estudo efetuado durante 12 meses.⁴⁴ No ambulatório, em estudos efetuados em período epidémico pré-vacinal, a proporção variou entre 55,2% e 45%.^{45,46} Estudos subseqüentes após introdução da vacina, mostraram flutuações importantes de ano para ano (entre 49% e 25%), mas sem tendências de redução óbvias.⁴⁷ Os genótipos G9P[8] e G2P[4] foram os predominantes em 2006 e 2007, cabendo ao G3P[8] a proporção mais elevada em 2008.⁴⁷ Adicionalmente, verificou-se que várias estirpes de RV co-circulavam numa região e apresentavam flutuações anuais importantes.⁴⁷

A Sociedade Portuguesa de Pediatria, em colaboração com a Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica, promoveram um estudo nacional multicêntrico, que decorreu entre outubro de 2008 e setembro de 2009, cujos resultados permitiram conhecer melhor a epidemiologia da infeção por RV em Portugal. Este estudo desenvolveu-se em 10 hospitais distribuídos pelo norte, sul e ilhas, incluindo 1846 crianças com GEA observadas no serviço de urgência. Foi identificado RV em 28,3% dos casos. Esta proporção atingiu os valores mais elevados em março (47%) e abril (48,5%). Embora mais frequente entre os 7 e os 24 meses, 15,5% dos casos ocorreram em crianças com menos de 6 meses, reforçando a importância da imunização precoce num grupo etário com maior risco de complicações. Os genótipos mais frequentes foram o G4P[8] (46%) e o G1P[8] (39%), predominando largamente um ou outro, em todas as regiões do país.⁴⁸

Em 2015 foi publicado um estudo de efetividade efetuado na região centro, compreendendo um período de sete anos (2006-2012). Observou-se uma efetividade de 83%, com um intervalo de confiança a 95% (IC 95%) de 71,8%-89,7% para proteção para observação no serviço de urgência e de 97,5% (IC 95% 81,4%-9,7%) para proteção contra internamento por GEA por *rotavirus*, concluindo-se que as vacinas conferem uma elevada proteção individual contra infeção por RV em Portugal. Não houve diferenças significativas entre as duas vacinas.⁴⁹

Conclusão

A experiência dos países com vacinação universal mostrou um impacto muito importante sobre a doença, com efetividade muito elevada na prevenção de doença grave tanto em crianças vacinadas como nos mais velhos.

Recomendações

A Comissão de Vacinas:

1. Mantém a recomendação de vacinação de todas as crianças saudáveis, reforçando a importância do cumprimento das indicações quanto à idade de vacinação.
2. Reforça a importância de manter a monitorização da epidemiologia da infeção por rotavírus, da efetividade e dos efeitos secundários das vacinas.

A Comissão de Vacinas não estabelece preferência entre as duas vacinas.

Constituição da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, coordenada por Luís Varandas:

Catarina Gouveia

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal
NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Diana Moreira

Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal
Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Fernanda Rodrigues

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Faculdade Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Filipa Prata

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Luís Varandas

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conflitos de Interesse

Catarina Gouveia

Participação em simpósios, com honorários, organizados pela MSD e Pfizer. Apoios para participação em congressos por GSK, Pfizer, Sanofi-MSD.

Diana Moreira

Participação em simpósios, sem honorários, organizados pela GSK. Apoios para participação em congressos pela Pfizer, GSK, Sanofi-MSD.

Fernanda Rodrigues

Participação em simpósios organizados pela MSD e Pfizer, com honorários pagos à Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC). Apoios a projetos de investigação pela Pfizer.

Filipa Prata

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados por Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD. Apoios para participação em congressos pela Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD.

Luís Varandas

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados pela GSK, Pfizer, Sanofi-MSD. Apoios para participação em congressos pela GSK, Pfizer, MSD e Sanofi.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Maria João Simões do Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Referências

1. Coffin SE, Elser J, Marchant C, Sawyer M, Pollara B, Fayorsey R, et al. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:584-9.
2. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:489-93.
3. Soriano-Gabaró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-11.
4. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
5. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H,

Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.

6. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, 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.

7. Rotarix. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf

8. Rotateq. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf

9. Vesikari T, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Bou-

- ckenooghe A, et al. Efficacy and immunogenicity of live-attenuated human rotavirus vaccine in breast-fed and formula-fed European infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:509-13.
10. Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics* 2013;132:e662-5.
 11. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1099-104.
 12. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487-93.
 13. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-25.
 14. Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1463-5.
 15. Kilich E, Anthony M. Rotavirus vaccination in preterm infants: A neonatal guidance chart to aid timely immunisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F465.
 16. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:635-43.
 17. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555-60.
 18. Hofstetter AM, Lacombe, Klein EJ, Jones C, Strelitz B, Jacobson E, et al. Risk of rotavirus nosocomial spread after inpatient pentavalent rotavirus vaccination. *Pediatrics* 2017;141:e20171110.
 19. Steele AD, Madhi SA, Louw CE, Bos P, Tumbo JM, Werner CM, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:125-30.
 20. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, Nyambane G, Cook E, Oyieko J, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq®, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine* 2012;30:A61-70.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity – United States, November 2007 - May 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:697-700.
 22. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, et al. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009;124:465-71.
 23. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Van Damme P, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine* 2011;29:4698-703.
 24. 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:e120-5.
 25. 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;29:319-23.
 26. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T, et al. Major reduction of rotavirus but not norovirus gastroenteritis in children seen in hospital after introduction of RotaTeq vaccine into national immunization programme in Finland. *Eur J Ped* 2013;172:739-46.
 27. Payne D, 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;53:245-53.
 28. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011;29:2791-6.
 29. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: Case-control study. *BMJ* 2012; 345:e4752.
 30. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1365-73.
 31. de Hoog MLA, Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI, Martiñon-Torres F, Buijning-Verhagen P. Report of the 5th european expert meeting on rotavirus vaccination (EEROVAC). *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1027-34.
 32. 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;58:173-7.
 33. Pardo-Seco J, 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;34:769-73.
 34. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Febrile seizures in the era of rotavirus vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:206-9.
 35. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol* 2007;22:1367-70.
 36. Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000-2009. *J Infect Dis* 2012;206:41-8.
 37. Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Weintraub E, et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008;121:1206-12.
 38. Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al.

- Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics* 2013;131:1042-9.
39. Oberle D, Jenke A, von Kries A, Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Rotavirus vaccination: A risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:234-41.
40. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, Wu HS, Chang KY, Huang YC. Comparison of virus shedding after live attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine* 2014;32:1199-204.
41. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, Keckley E, Peters J, Esona MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010;125:e438-41.
42. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, Crawford NW, Buttery JP, Lyon M, et al. Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis* 2012;206:377-83.
43. Hemming M, Vesikari T. Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:992-4.
44. Rodrigues F, Alves M, Alves AF, Lemos L. Etiologia das gastroenterites agudas em unidades de internamento de curta duração: Estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Pediatr Port* 2007;38:13-7.
45. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, Martinho I, Ribeiro C, Rocha S, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol* 2009;45:76-8.
46. Rodrigues F, Iturriza M, Gray J, Januário L, Lemos L. Epidemiology of rotavirus in Portugal: G9 as a major cause of diarrhoea in non-hospitalised children. *J Clin Virol* 2007;40:214-7.
47. 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* 2013;56:129-34.
48. Rodrigues F, Lopes AI, Iturriza-Gómara M, Nawaz S, Cruz A, Antunes H, et al. Acute rotavirus gastroenteritis in Portugal: A multicentre study. *Acta Pediatr Port* 2015;46:219-25.
49. Marlow R, Ferreira M, Cordeiro E, Trotter C, Januário L, Finn A, et al. Case control study of rotavirus vaccine effectiveness in Portugal during 6 years of private market use. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:509-12.