



Comentário aos artigos “Flutuação temporal dos genótipos de rotavírus na Região Centro de Portugal: 2006-2007” e “Hospitalização em crianças com infecção por rotavírus”

Ana Isabel Gouveia Lopes

Unidade de Gastrenterologia Pediátrica, Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte

A gastroenterite aguda (GEA) na criança permanece um dos mais importantes desafios globais de saúde pública, atendendo à morbidade e mortalidade associadas. Em todo o mundo o rotavírus constitui reconhecidamente o agente causal predominante de diarreia aguda grave (criança pequena) e nos países industrializados a doença é ainda responsável por elevada morbidade, com elevados custos sociais e de saúde pública.

Graças ao desenvolvimento de novas vacinas (vivas, orais) com eficácia e segurança demonstradas em ensaios clínicos de grande dimensão realizados nos EUA, Europa e América Latina^{1,3}, a GEA por rotavírus tornou-se uma doença susceptível de prevenção. A introdução destas vacinas num programa de imunização universal infantil constitui já uma realidade em diversos países em vias de desenvolvimento, estimando-se que venham a reduzir as 527 mil mortes e 24 milhões de internamentos hospitalares anuais devidos a GEA por rotavírus em todo o mundo⁴. A sua recente aprovação pela EMEA (European Medicine Evaluation Agency)^{5,6}, impõe um conhecimento do impacto clínico-epidemiológico específico da doença associada ao rotavírus nos diversos países do espaço Europeu e a consideração da sua potencial inclusão nos programas nacionais de imunização, de acordo com as respectivas prioridades nacionais de saúde pública.

A GEA por rotavírus tornou-se assim um dos temas actualmente dominantes na agenda de todos aqueles que, directa ou indirectamente, têm responsabilidades na prestação de cuidados de saúde à criança, como comprovado pela recente publicação das recomendações conjuntas para a vacinação contra o rotavírus e para o tratamento da GEA na criança pelas Sociedades Europeias de Infeciologia e de Gastrenterologia Pediátrica (respectivamente ESPID e ESPGHAN)^{7,8}. Tratam-se de documentos de grande importância, elaborados por grupos de peritos das respectivas áreas coordenados por T. Vesikari (ESPID) e por A. Guarino (ESPGHAN), com base numa exaustiva e rigorosa avaliação da melhor evidência presentemente disponível.

Neste contexto, com excelente sentido de oportunidade e pertinência, a Acta Pediátrica inclui no presente número dois artigos de grande interesse e actualidade^{9,10}, que em certa medida se complementam. A informação deles decorrente, obtida numa fase precedendo a introdução da vacina no nosso país, constitui certamente um contributo relevante para um melhor conhecimento da epidemiologia da doença associada à infecção por rotavírus e cuja importância merece ser adicionalmente destacada pela relativa escassez de estudos desta natureza no nosso contexto.

O estudo de R. Neves *et al.*⁹ é retrospectivo, reportando a caracterização socio-demográfica e clínica de GEA por rotavírus numa amostra de crianças hospitalizadas com idade inferior a 6 anos (amostras positivas para rotavírus 113/ 611 - 18%, de entre as quais foi analisada uma subamostra de 92 casos), em duas instituições hospitalares da área de Lisboa, no período de um ano (Jan.-Dez 2005). Emergem deste estudo como conclusões principais: a frequência elevada de internamentos (sobretudo se idade inferior a 12 meses), a frequência elevada de infecções nosocomiais (26%) sobreponível à reportada noutras séries¹¹ de países industrializados, a frequência elevada de complicações (21%), sobretudo em lactentes com menos de 6 meses, bem como os elevados custos directos da hospitalização, confirmando o reconhecido impacto da doença. Os autores não especificam a definição utilizada para infecção nosocomial, nem comentam os resultados em função das características de cada um dos hospitais/ Departamentos de Pediatria, pelo que se poderá admitir que o critério subjacente à inclusão de duas instituições terá sido de conveniência. Atendendo a que o critério de selecção da amostra de estudo foi baseado no diagnóstico microbiológico (identificação de antígenos virais nas fezes) e admitindo-se como satisfatória a fiabilidade (sensibilidade/especificidade) do teste utilizado, teria sido útil referir se a pesquisa de rotavírus foi efectuada sistematicamente em todos os casos de GEA (presumindo-se a inclusão de todos os

Correspondência:

Ana Isabel Gouveia Lopes
Unidade de Gastrenterologia Pediátrica
Departamento da Criança e da Família
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz – 1649-035 Lisboa
anaisalopes@sapo.pt

casos de GEA, isto é: 1 amostra de fezes = 1 caso de GEA), sob pena de subestimação da verdadeira contribuição do rotavírus para a hospitalização por GEA nesta série. O perfil clínico e a distribuição temporal dos casos de GEA por rotavírus foram concordantes com a literatura, destacando-se no entanto e atendendo à dimensão da amostra, a frequência relativamente elevada de complicações graves (não especificado se em infecções nosocomiais); merecem igualmente destaque, sendo embora previsíveis, a frequência de exposição a contactos intrafamiliares e/ou instituição de ensino ou ama e a ausência de influência da condição sócio-económica. Seria interessante referir em estudos desta natureza as características do isolamento adoptado no decurso da hospitalização (“isolamento de grupo” *versus* isolamento individual), atendendo à importância das práticas de controlo da infecção nosocomial, como os autores bem salientam na discussão. Adicionalmente a uma importante contribuição para a caracterização do pesado impacto clínico da GEA por rotavírus ao nível da hospitalização no nosso contexto, este estudo traz ainda como contribuição adicional a estimativa dos seus custos directos (excluindo a infecção nosocomial), os quais têm sido responsabilizados por cerca de 80% do total de custos associados à infecção por rotavírus¹².

No estudo de F. Rodrigues *et al.*¹⁰, os autores caracterizam os genótipos de rotavírus e sua distribuição temporal no período de 6 meses (Janeiro - Junho de 2007), incluindo o período sazonal “epidémico”, em crianças com menos de 3 anos observadas no serviço de urgência (crianças não hospitalizadas) de um hospital pediátrico do centro do país. De entre os méritos deste estudo de natureza prospectiva, poder-se-ão destacar: a inclusão de uma amostra muito representativa (atendendo ao facto de ser um estudo monocêntrico), a caracterização genotípica de rotavírus numa fase prévia à introdução da vacina e a possibilidade de comparação dos resultados com os de estudo prévio dos autores efectuado em condições sobreponíveis¹². Foi evidenciada a contribuição major do rotavírus como agente causal na GEA (36,4%), tendo sido analisadas 467 amostras fecais (método de detecção rápida previamente validado); a genotipagem efectuada nas 160 amostras disponíveis (laboratório de referência internacional), identificou G9P[8] como o genótipo mais frequente (32,6%), seguido de G2P[4] (21,3%) e de G1P[8] (18%). Os autores salientam a proporção relativamente inferior de G9P[8] relativamente ao estudo precedente, paralelamente à subida de G1P[8] e ao aparecimento de G2P[4]. A percentagem de infecção mista (4/160 casos; tipo G) foi relativamente inferior à reportada noutras séries¹⁴. Curiosamente, um outro estudo igualmente prospectivo e multicêntrico de âmbito regional (serviços de urgência hospitalar; grupo etário <15 anos) realizado no Norte do país¹⁵, abrangendo um período parcialmente sobreponível ao do presente estudo (Janeiro a Março de 2007) e utilizando metodologia de tipagem no mesmo laboratório de referência, obteve resultados um pouco diversos. De facto, nas 231 amostras fecais susceptíveis de análise genotípica, foi identificada mais frequentemente a estirpe G2P[4] (65,1%), seguida de G9P[8] (13,3%). Esta dinâmica genotípica rapidamente evolutiva com especificidades geográfico-regionais e temporais, tem sido reconhecida nos diversos estudos, sendo a sua vigilância da

maior relevância epidemiológica. No estudo de F. Rodrigues *et al.*, o pico de distribuição mensal ocorreu um pouco mais tardiamente (Abril) que o esperado em países de clima temperado, o que se poderá especular ser potencialmente atribuível, entre outras possibilidades, à emergência de algumas estirpes relativamente novas, como G9¹⁶. Os autores tiveram ainda a oportunidade de comprovar a frequência de infantário e/ou exposição prévia a GEA num número substancial de casos, bem como a necessidade de cuidados complementares de saúde no período de seguimento, associada a absentismo laboral dos pais, enfatizando a repercussão desta morbidade nos custos de saúde e sociais.

A epidemiologia da infecção por rotavírus é complexa e dinâmica, sendo elevada a diversidade genética e antigénica de estirpes selvagens de rotavírus do grupo A (o mais frequente) em circulação, como comprovado por Desselberger U *et al.*¹⁷ numa extensa revisão da sua frequência em crianças europeias no período de 1991-2006. De facto, a incidência e distribuição dos sero/genótipos de rotavírus variam em diversas áreas geográficas quer durante o período “epidémico”, quer fora dele, sendo comum a co-circulação na mesma área de rotavírus geneticamente diversos. O seu perfil molecular é semelhante na Europa, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, representando as combinações *major* G-P G1P[8] (o mais prevalente), G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] mais de 90% das infecções. É no entanto muito diferente em países tropicais e subtropicais (América do Sul /Ásia e em África), nos quais têm sido reportados tipos raros com maior frequência (16). Estirpes emergentes em humanos como G9 e outras mais raras surgiram recentemente na Europa (prevalência entre 0,1% e 52%). São escassos os dados sobre a distribuição etária dos diversos genótipos e sua relação com a severidade da doença, tendo sido sugerida maior gravidade associada a estirpes G9. No entanto, o verdadeiro significado e os determinantes das variações na epidemiologia molecular do rotavírus numa fase pré-introdução da vacina estão ainda insuficientemente elucidados; têm sido admitidos quer fenómenos de variação genética espontânea, quer de selecção de estirpes em populações previamente não expostas, sendo legítimo especular ainda sobre a contribuição de variáveis socio-demográficas para tal variabilidade, atendendo aos crescentes fluxos migratórios em todo o mundo.

Embora seja prematuro fazer considerações desta ordem, tem sido questionada com alguma pertinência a duração da protecção vacinal, bem como se as vacinas actualmente disponíveis e dirigidas electivamente contra genótipos G e P específicos, conferirão protecção contra novas estirpes heterólogas que possam emergir no futuro, quer espontaneamente, quer como resultado de pressão selectiva. Por exemplo, embora o genótipo G9 não esteja incluído nas vacinas presentemente disponíveis, estudos prévios suportam a indução de protecção cruzada e sua eficácia contra G9²³. Entretanto, após recente introdução de uma vacina monovalente G1P[8] no Brasil¹⁹, constatou-se uma diminuição da detecção de rotavírus, um aumento de estirpes G2 e o aparente desaparecimento da circulação de estirpes não G2. Num importante estudo recentemente publicado²⁰, em crianças da América Latina foi evidenciada uma taxa de protecção vacinal ligeiramente inferior no

segundo ano pós-vacina bem como relativamente a algumas estirpes heterotípicas como G2P[4], diferentemente do observado com a mesma vacina em países Europeus, nos quais a protecção foi superior¹. Importa no entanto salientar que o perfil genotípico dominante após a implementação das vacinas numa dada região, poderá reflectir apenas a sua flutuação natural e não necessariamente falência da vacina.

Convém ainda lembrar que as duas vacinas actuais são desenhadas com base em diferentes princípios:

- a vacina monovalente, derivada de uma estirpe humana (G1P[8]), pretendendo mimetizar a imunidade natural homóloga e largamente heterotípica contra outras estirpes, foi desenvolvida com base na observação da protecção cruzada após infecções naturais repetidas²¹;
- a vacina pentavalente, derivada de uma estirpe bovina-humana, é baseada no pressuposto da produção de anticorpos protectores rotavírus tipo-específicos, contra antigénios G1-G4 e P1A[8] que ocorrem na maioria de estirpes isoladas em países de clima temperado.

Deste modo, no plano teórico, uma adaptação vacinal seria um cenário a considerar em contextos epidemiológicos de mudança rápida, tal como sucede em relação às vacinas do vírus influenza. Obviamente, dada a imprevisível diversidade genética do rotavírus, será difícil desenhar vacinas que cubram a variação antigénica de todas as estirpes selvagens co-circulantes. Importa ainda reconhecer que no caso do rotavírus, o desenvolvimento de vacinas precedeu o conhecimento dos determinantes e dos mecanismos envolvidos na resposta imune protectora (quer no decurso da infecção natural quer após imunização). Embora anticorpos séricos da classe IgA e IgG sejam utilizados como indicadores de imunogenicidade destas vacinas^{22,23}, é provável também o envolvimento da imunidade celular (CD8⁺T) na protecção²⁴.

Os estudos de custo-eficácia da utilização da vacina em diversos países têm evidenciado resultados variáveis consoante os modelos e variáveis utilizados, sendo sobretudo dependentes da epidemiologia local (taxa de incidência da doença, proporção de casos graves, taxa de mortalidade) e da acessibilidade/ custo da vacina. Deverão no entanto ser igualmente equacionados em cada país, a taxa de cobertura vacinal e a integração e impacto operacional destas vacinas no respectivo plano de imunização nacional. Nos países em desenvolvimento, em que a sua introdução em larga escala tem como objectivo maior a prevenção da morte e da doença grave causada por rotavírus, a vacinação universal terá previsivelmente uma melhor relação custo-eficácia do que em países desenvolvidos, nos quais embora diminua substancialmente a morbilidade associada, o factor determinante do custo-efectividade será sobretudo o preço. Indiscutivelmente, a implementação das vacinas contra o rotavírus será sempre necessariamente complementar da persistência de uma estratégia coordenada para a prevenção e tratamento da diarreia aguda na criança, incluindo o conhecimento e acesso a terapêutica de rehidratação oral, como recomendado pela OMS.

Finalmente, importa salientar que embora estas vacinas proporcionem uma protecção elevada contra a doença grave

associada a rotavírus, não conferem protecção contra a diarreia aguda por outros vírus, como o norovírus, um agente muito prevalente responsável por quadros clínicos de gravidade idêntica à do rotavírus²⁵⁻²⁷. sendo pois indispensável também uma estratégia de informação nos países em que venham a ser introduzidas.

Como sucede aquando da introdução de uma nova vacina, será indispensável o estabelecimento de um sistema de vigilância longitudinal pós-vacinação, para monitorizar em primeiro lugar a segurança e a protecção heterotípica, tendo em consideração a possibilidade de combinação genética da estirpe vacinal com estirpes selvagens co-circulantes. Tal vigilância permitirá monitorizar o impacto da vacinação na ecologia do rotavírus (emergência de novas estirpes ou de novas variantes genéticas de escape), devendo incluir ainda a monitorização de estirpes de origem animal (animais domésticos) e sua potencial transmissão humana após redução de estirpes naturalmente circulantes²⁸.

Será desejável que no plano da vigilância da epidemiologia molecular do rotavírus, o nosso país possa integrar doravante redes de investigação transnacionais, como a EuroRotaNet (European Rotavirus Strain Surveillance Network). Uma infra-estrutura sediada em laboratório de referência nacional poderia servir como uma plataforma para vigilância futura (estudos de avaliação da eficácia da vacina na população geral integrando por exemplo sistemas de vigilância “sentinela” e envolvendo pediatras da comunidade e hospitalares).

Em conclusão, os artigos de R. Neves *et al.* e de F. Rodrigues *et al.*, constituem no momento actual contribuições importantes para o conhecimento da epidemiologia clínica / molecular da GEA por rotavírus e da magnitude do problema no nosso país e muito válidos documentos de trabalho para os responsáveis pela saúde pública pediátrica. Entretanto, aguardam-se com grande expectativa os resultados do estudo multicêntrico nacional de base hospitalar a iniciar brevemente por iniciativa da Sociedade Portuguesa de Pediatria, com a colaboração das respectivas Secções de Gastroenterologia e de Infecçologia, o qual deverá proporcionar informação adicional, indispensável a uma adequada fundamentação de futuras políticas e estratégias vacinais.

Referências

1. Vesikari T, Karvonen A, Pymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R *et al.* Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757-63.
2. 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.
3. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez 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.
4. World Health Organization. Rotavirus Vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:285-96.
5. European Medicines Agency. Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) Rotarix. Agosto 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/063906pt1.pdf>.

6. European Medicines Agency. Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) Rotateq. Dezembro 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rotateq/066906pt1.pdf>.
7. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R *et al*. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S38-S48 .
8. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R *et al*. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-21.
9. Neves R, Luís C, Brito MJ, Varandas L, Ferreira GC, Machado MC. Hospitalização em crianças com infecção por rotavírus. *Acta Pediatr Port* 2008;39(3):111-4.
10. Rodrigues F, Alves MC, Sousa M, Januário L, Lemos L. Flutuação temporal dos genótipos de rotavírus na Região Centro de Portugal: 2006-2007. *Acta Pediatr Port* 2008;39(3):93-6.
11. Smith MJ, Clark HF, Lawley D, Bell LM, Hodinka RL, DiStefano DJ *et al*. The clinical and molecular epidemiology of community- and healthcare-acquired rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:54-8.
12. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007;S36-S44.
13. 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.
14. Freitas ER, Soares CM, Fiaccadori FS, Souza M, Parente JA, Costa PS *et al*. Occurrence of group A rotavirus mixed P genotypes infections in children living in Goiânia-Goiás, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Jun 3 [Epub ahead of print].
15. Afonso A, Iturriza M, Branca F, Ribeiro C, Rocha S, Magalhães C *et al*. Genotipagem de rotavírus – estudo multicêntrico. Livro de resumos da XXI Reunião Anual da Secção de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica da SPP, Évora, Março de 2008.
16. Iturriza-Gómara M, Green J, Brown DWG, Ramsay M, Desselberger U, Gray JJ. Molecular epidemiology of human group A rotavirus infections in the United Kingdom between 1995 and 1998. *J Clin Microbiol* 2000;38:4394-401.
17. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Disease J* 2006;25: S30-41.
18. 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.
19. Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, Elrokhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M *et al*. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol* 2008;153:591-93.
20. Linhares AC, Velásquez FR, Pérez-Schael I, Sáez-Llorens X, Abate H, Espinoza F *et al*. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371:1181-9.
21. Velásquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S *et al*. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
22. Kallewaard NL, McKinney BA, Gu Y, Chen A, Prasad BV, Crowe JE Jr. Functional maturation of the human antibody response to rotavirus. *J Immunol* 2008;180:3980-9.
23. Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, Greenberg HB. Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science* 1996;272:104-7.
24. Yuan L, Wen K, Azevedo MS, González AM, Zhang W, Saif LJ. Virus-specific intestinal IFN-gamma producing T cell responses induced by human rotavirus infection and vaccines are correlated with protection against rotavirus diarrhea in gnotobiotic pigs. *Vaccine* 2008;26:3322-31.
25. Narkeviciute I, Tamusauskaite I. Peculiarities of norovirus and rotavirus infections in hospitalised young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:289-92.
26. Waters A, Dunford L, Tuite G, Connell J, Dooley S, Foley B *et al*. Significant prevalence and genetic diversity of norovirus infection in Irish children. *Pediatr Res* 2008 Apr 9 [Epub ahead of print].
27. Chhabra P, Chittambar SD. Norovirus genotype IIb associated acute gastroenteritis in India. *J Clin Virol* 2008;42:429-32.
28. Steyer A, Poljsak-Prijatelj M, Barlic-Maganja D, Marin J. Human, porcine and bovine rotaviruses in Slovenia: evidence of interspecies transmission and genome reassortment. *J Gen Virol* 2008;89:1690-8.