



## Gastroenterites humanas: rotavírus e seu impacto na saúde pública mundial<sup>1</sup>

Karen Campos Balieiro<sup>2</sup>, Leidiane Amorim Soares<sup>3</sup>, Patrícia Puccineli Orlandi<sup>4</sup>

### Resumo

As gastroenterites humanas estão entre as doenças de maior impacto na saúde pública ao nível mundial. São diversos os agentes etiológicos causadores da diarreia, merecendo destaque o rotavírus, patógeno viral proeminente na gênese de gastroenterite aguda grave na infância, responsável por cerca de 200 mil mortes de crianças em todo o mundo. O rotavírus é constituído por um genoma de 11 segmentos de RNA dupla fita que codificam para 6 proteínas estruturais e 5 proteínas não-estruturais e sua atual classificação é baseada em um sistema que atribui genótipos a cada um dos 11 segmentos do genoma. Estes avanços na compreensão genômica e epidemiológica do vírus possibilitaram o desenvolvimento das vacinas RotaTeq (Merck) e Rotarix (GlaxoSmithKline) de alta eficácia, utilizadas desde 2006. Estratégias como a terapia da reidratação oral e a implementação das vacinas para o combate ao rotavírus foram medidas decisivas para a drástica redução do número de mortes infantis nos últimos anos, principalmente em países de baixa renda. Fato curioso é que as vacinas têm demonstrado maior eficácia em países desenvolvidos que em desenvolvimento. Este fato seria supostamente atribuído à diversidade de cepas circulantes nestas regiões, porém não tem sido muito bem fundamentada pelos estudos genômicos, o que merece maiores investigações. Este artigo tem como objetivo relatar dados referentes ao impacto causado pelas rotaviruses na infância e a influência de suas atuais vacinas neste contexto.

**Palavras-Chave:** gastroenterite humana, saúde pública, rotavírus, vacina.

**Human Gastroenteritis: Rotavirus and Its Impact on Global Public Health.** The human gastroenteritis are among the diseases of greatest public health impact worldwide. There are several etiologic agents of diarrhea, with emphasis rotavirus, viral pathogen prominently in the genesis of severe acute gastroenteritis in childhood, accounting for over 200,000 deaths in children worldwide. The rotavirus genome consists of 11-segment of double-stranded RNA which encode 5 structural proteins and six non-structural proteins and its current classification is based in a system that assigns genotypes to each of the 11 segments of the genome. Key advances in the genetic and epidemiological understanding of the virus have enabled the development of the highly effective RotaTeq (Merck) and Rotarix (GlaxoSmithKline) vaccines applied since 2006. Strategies such as oral rehydration therapy and the implementation of tailor-made rotavirus vaccines have been decisive for the drastic reduction in the number of infant deaths in recent years, especially in low-income countries. Curious fact is that vaccines have proven more effectiveness in developed than in developing countries. This fact was supposedly attributed to the diversity of strains circulating in these regions, but it was not very well founded by genomic studies, which deserves further investigation. This article aims to report data on the impact caused by rotaviruses in childhood and the influence of their current vaccines in the context.

**Key-words:** human gastroenteritis, public health, rotavirus vaccine.

<sup>1</sup> Parte do trabalho da dissertação de mestrado da primeira autora do programa de mestrado em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas

<sup>2</sup> Mestre em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas – karenbalieiro@gmail.com

<sup>3</sup> Doutora em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas – leidianebio@hotmail.com

<sup>4</sup> Pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz ILDM – patricia.orlandi@fiocruz.br



## 1. Introdução

A Organização das Nações Unidas (ONU) estipulou na década de 90 as Metas de Desenvolvimento do Milênio, que incluíram a redução de dois terços do número de mortes infantis no mundo até 2015. De acordo com dados do relatório de estatísticas da saúde mundial em 2014, da Organização Mundial da Saúde, houve um expressivo declínio nas taxas de mortalidade infantil nas regiões continentais abrangidas pela organização (WHO, 2014). A *United Nations Children Found* (UNICEF) divulgou uma redução de 50% nos indicadores de mortalidade infantil mundial por gastroenterite aguda entre 1990 e 2011. Estimativas apontam que 2,5 bilhões de crianças menores de 5 anos de idade foram acometidas pelas gastroenterites nos últimos anos. Mais da metade desses casos ocorreram em regiões da África e no Sul da Ásia, locais onde são notificadas cerca de 90% das mortes decorrentes da diarreia (UNITED NATIONS, 2015).

Apesar deste avanço, os índices de mortalidade infantil por doenças evitáveis permanecem elevados. As gastroenterites humanas ainda são classificadas na atualidade como uma das doenças de grande impacto na saúde pública ao nível mundial. A doença diarreica aguda (DDA) contabilizava 11% dos óbitos na faixa etária infantil até o ano 2000, sendo a quarta doença que mais matava crianças em escala mundial, aproximadamente um milhão e duzentas mil mortes por ano (CDC, 2012). Atualmente corresponde a 9% das mortes na infância, levando a óbito 526 mil crianças com menos de 5 anos de idade a cada ano (LIU et al., 2016). Em maior número que a AIDS, a malária e o sarampo juntos, a diarreia é a causa de 1 entre 10 mortes na infância. É a segunda principal causa de falecimentos entre menores de 5 anos de idade e, quando neste caso combinada com o HIV, torna-se 11 vezes mais mortal (CDC, 2012; LIU et al., 2016; UNICEF, 2017).

Em 1994 foi instituída a Monitorização das Doenças Diarreicas Agudas (MDDA), um sistema de vigilância de avaliação contínua, presente em mais de 70% dos municípios do país, que notifica os dados referentes à ocorrência da doença diarreica aguda ao Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). Foram notificados mais de 34 milhões de episódios de diarreia e registrados mais de 53 mil óbitos por DDA no Brasil entre os anos de 2000 e

2010. Mais de 1 milhão de crianças menores de 5 anos foram acometidas pela DDA somente no ano de 2010. A incidência da doença na faixa etária infantil, no mesmo ano, foi de 119 casos a cada 1000 crianças menores de 1 ano e 82 casos a cada 1000 crianças entre 1 e 5 anos de idade. Somente em 2010, 852 crianças foram a óbito antes que completassem o quinto ano de vida no Brasil (BRASIL, 2010).

Devido aos esforços mundiais pactuados entre diversas nações, incluindo o Brasil, para o combate aos elevados índices de mortalidade infantil, houve redução destas taxas para menores de 5 anos nas últimas décadas. Em 1990 eram contabilizados 59 óbitos de menores com idade inferior a 5 anos a cada mil brasileiros nascidos vivos. Em 2010 essa taxa passou a ser de 19 para cada mil nascidos vivos (WHO, 2014).

A região Norte do Brasil registrou aproximadamente 5 mil óbitos por causas evitáveis em 2006, números estes que tem declinado ligeiramente desde o ano de 2008. Em 2010 foram registradas 3.671 mortes infantis por causas evitáveis. No mesmo ano, 356 mortes ocorreram na região devido às doenças diarreicas. O Amazonas registrou 731 mortes infantis por causas evitáveis e a segunda maior notificação de mortes por DDA da região Norte, com 109 óbitos, número inferior apenas ao do estado do Pará que registrou 160 mortes causadas pela diarreia no mesmo ano. No Amazonas foram contabilizados mais de 1.430.000 casos de DDA, com 1.445 óbitos registrados entre os anos de 2000 e 2011, dentre os quais 65 óbitos de crianças menores de 5 anos ocorreram em 2000 e 10 óbitos em 2011 (BRASIL, 2012, 2013).

Em suma, este artigo de revisão tem por finalidade realizar uma análise da contribuição das rotaviroses para o impacto causado pelas gastroenterites humanas na saúde pública, bem como ressaltar o seu destaque entre os demais agentes etiológicos da doença diarreica e a colaboração de suas atuais vacinas como métodos profiláticos para a DDA na forma grave.

## 2. Metodologia

As bases de dados utilizadas para a elaboração deste artigo foram Pubmed e Google Acadêmico, com referência ao período de 2000 a 2017. Foram inseridas nos buscadores as palavras: doença diarreica, rotavírus, vacina do RV e epidemiologia.



### 3. Gastroenterite aguda grave

A doença diarreica aguda é uma síndrome caracterizada pelo aumento do número de evacuações, com fezes aquosas ou com perda de sua consistência, podendo haver em alguns casos presença de muco e sangue. Os episódios da doença diarreica podem ser classificados em dois grupos: diarreia aquosa, e diarreia sanguinolenta. A diarreia aquosa apresenta a perda de grande quantidade de água e evolução acelerada para um quadro de desidratação, enquanto que na diarreia sanguinolenta, ou disenteria, há presença de muco e/ou sangue sugerindo inflamação do intestino (BRASIL, 2017).

A DDA pode ser de natureza infecciosa ou não infecciosa. Homens, animais e alimentos são reservatórios dos patógenos causadores da diarreia. Existe uma variedade de patógenos causadores da diarreia infecciosa, incluindo parasitas entéricos, bactérias e vírus, entretanto, apenas um grupo de microrganismos é responsável pela maioria dos casos de diarreia grave na infância. A transmissão ocorre pela via fecal-oral, por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados pelos agentes infecciosos da diarreia (KOTLOFF et al., 2013; LIU et al., 2016; BRASIL, 2017).

#### 3.1 Rotavírus na etiologia da DDA

Dentre os principais agentes etiológicos das gastroenterites humanas merece destaque o rotavírus, causador predominante de diarreia grave na infância (KOTLOFF et al., 2013; LANATA et al., 2013; GÓMEZ et al., 2014; BOWEN et al., 2016; BWOGI et al., 2016). Na década de 80 estudos epidemiológicos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, revelaram que o rotavírus causava cerca de 870 mil mortes anuais de crianças menores de cinco anos de idade em todo o mundo (UNITED NATIONS, 2015). Devido à implementação da terapia da reidratação oral e a vacinação, este número foi significativamente reduzido para cerca de 200 mil mortes infantis anuais, o que, porém, não retirou do rotavírus a posição de principal microrganismo causador de morbimortalidade infantil em todo o mundo (BOWEN et al., 2016).

Os rotavírus são patógenos de alta transmissibilidade, sendo excretado cerca de um trilhão de partículas virais por mL de fezes. De modo geral, o padrão sazonal das infecções em

países temperados estende-se do outono à primavera, enquanto que nos países tropicais ocorre ao longo de todo o ano (KAPIKIAN et al., 1972). Os rotavírus foram descobertos por Bishop em 1973, na Austrália, durante um estudo com enfoque enzimático em seções da mucosa duodenal de crianças com diarreia. Ao observar os cortes histológicos em ME notou a presença de inúmeras partículas virais no interior de vesículas citoplasmáticas. Inicialmente as partículas virais foram denominadas Orbivírus por possuírem uma similaridade com um gênero anteriormente identificado. No mesmo ano Flewett e colaboradores, no Reino Unido, investigaram a associação destes patógenos à ocorrência de gastroenterite aguda na infância e, diferentemente de Bishop, detectaram tais agentes virais em extratos fecais diarreicos observados em ME utilizando a técnica do contraste negativo (BISHOP R., 2009).

Devido à visualização da nítida dupla camada proteica e conformação estrutural passaram à denominação de Duovírus. Posteriormente foi sugerido que tais agentes virais originassem um novo gênero pertencente à família *Reoviridae*, por apresentarem semelhanças morfológicas com os demais membros desta, sendo por fim designados como Rotavírus, nome oriundo do latim *rota* por exibirem um formado de roda (KAPIKIAN et al., 1972).

Os rotavírus são um gênero de vírus entéricos pertencente à família *Reoviridae*. As partículas virais tem simetria icosaédrica, não envelopada, com medida aproximada de 75 nanômetros de diâmetro, sendo estes os únicos vírus conhecidos por possuírem o genoma composto por 11 segmentos de dsRNA. São constituídos por 6 proteínas estruturais VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 e VP7 e 5 proteínas não-estruturais NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, cada uma correspondente à um segmento do genoma. As proteínas estruturais são componentes da tripla camada proteica que circunda o ácido ribonucleico: capsídeo interno (core), capsídeo intermediário e capsídeo externo (DESSELBERGER, 2000).

Em 2008, um sistema de classificação do genoma completo foi desenvolvido para as cepas do rotavírus. Este sistema atribui um genótipo à cada um dos 11 segmentos do genoma, de acordo com os valores do cut-off do percentual de nucleotídeos estabelecido. Após esta classificação, os genes de rotavírus VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-



VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5/6 são descritos usando-se a abreviação Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx (x = número arábico começando por 1) respectivamente (MATTHIJNSSENS et al., 2008).

### 3.2 Controle e prevenção da rotavirose

Estratégias como a terapia da reidratação oral e a implementação da vacina para o combate ao rotavírus, foram medidas decisivas para a redução do número de mortes infantis, especialmente em países de baixa renda. Em 2006, os resultados dos ensaios clínicos principais de duas vacinas RotaTeq (Merck) e Rotarix (GlaxoSmithKline) mostraram alta eficácia, 85% a 98%, na prevenção da diarreia na forma grave causada por rotavírus. Além disso, outro importante resultado foi que nenhuma vacina apresentou problemas colaterais de intussuscepção intestinal, situação ocorrida após a introdução da primeira vacina desenvolvida, a RotaShield (Wielth Laderle), que, por esta razão, foi retirada de circulação em 1999 (DENNEHY, 2008; YEOM et al., 2015).

A vacina do rotavírus reagrupado humano-bovino RotaTeq é uma vacina oral, pentavalente, viva-atenuada composta por cinco estirpes de rotavírus reagrupados. Quatro rotavírus reagrupados expressam a proteína VP7 de origem humana (G1, G2, G3, G4) ligados à proteína (P7[5]) da estirpe WC3 bovino. O quinto reagrupamento é proteína P[8] de uma cepa de rotavírus humano ligada à proteína G6 de rotavírus de origem bovina. A RotaTeq é administrada em três doses orais com 1 a 2 meses de intervalo, iniciando entre 6 e 12 semanas de idade (CHRISTIE et al., 2010).

A Rotarix, vacina viva-atenuada de rotavírus humano denominada monovalente, contém a estirpe 89-12, isolada de uma criança infectada com rotavírus. Esta vacina é uma cepa G1P[8], selecionada por representar o antígeno VP7 e VP4 mais comum dos rotavírus humanos. Crianças infectadas com cepas semelhantes desenvolvem ampla reação cruzada na resposta de anticorpos neutralizantes. Portanto essa vacina foi produzida para conter uma única cepa, com base no pressuposto que a primeira infecção por rotavírus impossibilita a segunda infecção na forma grave. Esta vacina é administrada em duas doses, a primeira aos 2 meses e a segunda aos 4 meses de idade (SHARMA; BATISH, 2012).

Após a introdução da vacina oral de rotavírus humano (VORH), houve um expressivo declínio no número de casos de DDA relacionados ao rotavírus e inclusive de outras formas de diarreia em países industrializados e de renda média. Países latino americanos como o México e o Brasil apresentaram declínio de 35% e 22% respectivamente, nas taxas de mortalidade relacionadas à DDA na idade de 5 anos. O Brasil obteve grande avanço no aspecto do controle e prevenção do rotavírus ao incluir a partir de 2006, no calendário básico de vacinação a VORH, licenciada no mercado com o nome Rotarix. Índices apontam que a proteção conferida pela vacina para todas as diarreias causadas por rotavírus é de 70%. Nos casos mais graves, esse percentual sobe para 86% a 98%, e para hospitalização por diarreia varia de 80% a 95% (NEUZIL; PARASHAR; STEELE, 2012; PATTON, 2012).

### 3.3 Vacinação do RV e sua eficácia

Um programa de vacinação eficaz contra o rotavírus deve levar em consideração a variação geográfica e a prevalência das cepas virais circulantes mundialmente (BOWEN et al., 2016). A implementação das vacinas RotaTeq (Merck) e Rotarix (GlaxoSmithKline) do RV em muitos países da Europa e Américas desde 2006 tem mostrado importantes resultados na redução da morbidade e mortalidade associada à infecções pelo vírus entérico (YEOM et al., 2015). No entanto, estudos apontam que as vacinas atualmente licenciadas têm mostrado maior efetividade em países desenvolvidos que em desenvolvimento. Essa eficácia reduzida da vacina em países em desenvolvimento está sendo atribuída possivelmente à diversidade de cepas de RV circulantes nestas regiões. Porém esta hipótese não tem sido muito bem fundamentada pelos estudos genômicos (BWOGI et al., 2016).

A partir do mês de maio de 2016 as vacinas do RV foram introduzidas em 38 países elegíveis. Ainda assim, outros países considerados com zonas vulneráveis para a disseminação do vírus ainda não as implementaram. Cerca de 70% dos indivíduos na faixa etária infantil no mundo ainda não tem acesso à vacinação do RV. Com isso, o monitoramento da eficácia na era pós-vacina é uma importante estratégia para influenciar sua inclusão em novas áreas bem como para prover



suporte aos países que já às têm introduzido (SCHWARTZ et al., 2017).

#### 4. Conclusão

As doenças diarreicas, apesar de estarem entre as principais causas de mortes evitáveis tanto por profilaxia quanto por tratamento, continuam assumindo o posto de destaque nos índices de morte na infância, sendo a segunda principal vilã dos casos de morbimortalidade infantil em todo o mundo, atingindo principalmente os países de baixa renda. O conjunto de ações que incluem a terapia de reidratação oral, adequação do ambiente das pessoas com o fornecimento de água potável e condições sanitárias mínimas, bem como as vacinas do rotavírus tem trazido resultados progressivos, com a diminuição do número de mortes decorrentes da diarreia grave.

As vacinas implementadas desde 2006 em diversos países da Europa, Américas entre outros têm assumido um papel crucial no combate à mortalidade infantil por DDA. Um fato curioso é que as vacinas têm demonstrado maior eficácia em países desenvolvidos que em desenvolvimento, fato este que merece melhores investigações, embora suponha-se que a diversidade de cepas circulantes nessas regiões e a não inclusão das vacinas em regiões de vulnerabilidade podem influenciar esses resultados.

Deste modo, é necessário que se faça uma vigilância constante da epidemiologia da doença para que as autoridades competentes estejam engajadas em elaborar estratégias para impedir que a desidratação continue sendo a causa de mortes infantis no mundo nos próximos anos.

#### Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

#### Referências

BISHOP R. Discovery of rotavirus: Implications for child health. *Journal of Gastroenterology and hepatology*, v. 24 Suppl

3, p. S81–S85, 2009.

BOWEN, M. D. et al. Rotavirus strain trends during the postlicensure vaccine era: United States, 2008-2013. *Journal of Infectious Diseases*, v. 214, n. 5, p. 732–738, 2016.

BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7<sup>o</sup> ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Capacitação em Monitorização das Doenças Diarreicas Agudas - MDDA. 1<sup>o</sup> ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Doenças Diarréicas Agudas (dados), 2013. Disponível em: <[mdda@saude.gov.br](mailto:mdda@saude.gov.br)>.

BRASIL. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2012. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>>. Acesso em: 29 ago. 2017.

BRASIL. Doença diarreica aguda (DDA), 2017. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/doenca-diarreica-aguda-dda>>. Acesso em: 11 maio. 2017.

BWOGI, J. et al. The epidemiology of rotavirus disease in under-five-year-old children hospitalized with acute diarrhea in central Uganda, 2012-2013. *Archives of Virology*, v. 161, n. 4, p. 999–1003, 2016.

CDC. Diarrhea: Common Illness, Global Killer Centers for Disease Control and Prevention Atlanta Centers for Disease Control and Prevention, , 2012. Disponível em: <[www.cdc.gov/healthywater/pdf/global/programs/globaldiarrhea508c.pdf](http://www.cdc.gov/healthywater/pdf/global/programs/globaldiarrhea508c.pdf)>. Acesso em: 7 fev. 2017

CHRISTIE, C. D. C. et al. Pentavalent rotavirus vaccine in developing countries: safety and health care resource utilization. *Pediatrics*, v. 126, n. 6, p. e1499–e1506, 2010.

DENNEHY, P. H. Rotavirus vaccines: An overview *Clinical Microbiology Reviews*, 2008.

DESSELBERGER, U. Emerging and re-



emerging infectious diseases. *Journal of Infectious*, v. 40, n. 1, p. 3–15, 2000.

GÓMEZ, M. M. et al. Prevalence and genomic characterization of G2P[4] group A rotavirus strains during monovalent vaccine introduction in Brazil. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 28, p. 486–494, 2014.

KAPIKIAN, A. Z. et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Journal of Virology*, v. 10, n. 5, p. 1075–1081, 1972.

KOTLOFF, K. L. et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet (London, England)*, v. 382, n. 9888, p. 209–22, 20 jul. 2013.

LANATA, C. F. et al. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review. *PLoS ONE*, v. 8, n. 9, p. e72788, 4 set. 2013.

LIU, L. et al. MCEE-WHO methods and data sources for child causes of death 2000-2015 Acknowledgments Country estimates of child deaths by cause for years 2000-2015 were primarily prepared. *World Health Organization*, v. 1, p. 20, 2016.

MATTHIJNSSENS, J. et al. Full Genome-Based Classification of Rotaviruses Reveals a Common Origin between Human Wa-Like and Porcine Rotavirus Strains and Human DS-1-Like and Bovine Rotavirus Strains. *Journal of Virology*, v. 82, n. 7, p. 3204–3219, 2008.

NEUZIL, K. M.; PARASHAR, U. D.; STEELE, A.

D. Rotavirus vaccines for children in developing countries: Understanding the science, maximizing the impact, and sustaining the effort. *Vaccine*, v. 30, n. SUPPL. 1, p. A1–A2, 2012.

PATTON, J. T. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discovery medicine*, v. 13, n. 68, p. 85–97, 2012.

SCHWARTZ, L. M. et al. Rotavirus vaccine effectiveness in low-income settings: An evaluation of the test-negative design. *Vaccine*, v. 35, n. 1, p. 184–190, 3 jan. 2017.

SHARMA, N.; BATISH, S. Rotavirus vaccine: a new approach for curbing severe diarrhoeal illness in children. *International Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 2, n. 2, p. 25–30, 2012.

UNICEF. UNICEF Data: Monitoring the Situation of Children and Women, 2015. Disponível em: <<https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/#>>. Acesso em: 1 maio. 2017.

UNITED NATIONS. The Millennium Development Goals Report 2015. New York: [s.n.]. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2015/07/MDG-2015-June-25.pdf>>. Acesso em: 18 maio. 2017.

WHO. World Health Statistics 2014. 2014. ed. Geneva: [www.who.int](http://www.who.int), 2014.

YEOM, J. S. et al. Impact of Rotavirus Vaccine Introduction on Rotavirus-Associated Seizures and a Related Possible Mechanism. *Journal of Child Neurology*, v. 30, n. 6, p. 729–734, 2015.