



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FLÁVIA APOLÔNIO NÓBREGA

**ETIOLOGIA DA DIARREIA AGUDA EM CRIANÇAS
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE URGÊNCIA DE SERGIPE**

Aracaju-SE

2018

FLÁVIA APOLÔNIO NÓBREGA

**ETIOLOGIA DA DIARREIA AGUDA EM CRIANÇAS
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE URGÊNCIA DE SERGIPE**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Aracaju-SE

2018

FLÁVIA APOLÔNIO NÓBREGA

**ETIOLOGIA DA DIARREIA AGUDA EM CRIANÇAS
ATENDIDAS EM SERVIÇO DE URGÊNCIA DE SERGIPE**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Aprovada em ____/____/____

Autora: _____

Flávia Apolônio Nóbrega

Orientador: _____

Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Examinador: _____

Prof^a. Sarah Cristina Fontes Vieira

Aracaju-SE

2018

AGRADECIMENTOS

Como último ato da Graduação em Medicina, finalizo o meu Trabalho de Conclusão de Curso com muita alegria. Sem dúvidas, não teria chegado até aqui sem a ajuda de tantas pessoas especiais que passaram pela minha trajetória ao longo desses anos.

Primeiramente, agradeço a Deus por me guiar nos momentos de dificuldades e me dar forças para seguir. Com Ele, definitivamente sei que nunca estarei sozinha. Peço que o Senhor continue me abençoando e ilumine a minha carreira daqui em diante, agora como médica.

Agradeço aos meus pais por serem os meus maiores exemplos. À minha mãe por se dedicar em período integral e literalmente viver por sua família. Ao meu pai por nunca deixar que nada nos falte e ser o maior incentivador para que eu alcance os meus objetivos. Essa vitória é nossa! À minha irmã, que mesmo distante fisicamente, vibra a cada conquista. Ao restante da família, em especial às minhas avós, pela torcida de sempre.

Deixo o meu muito obrigada ao meu namorado Gustavo por compartilhar tantas felicidades e angústias, vitórias e incertezas. Obrigada por ser o meu parceiro da vida, preenchendo os meus dias com tanto carinho e amor. Agradeço também os meus amigos por tornarem a rotina mais leve com saídas e risadas garantidas.

Não poderia deixar de expressar toda a minha gratidão ao meu orientador Dr. Ricardo Gurgel que tanto me ensinou ao longo desses anos. Ao me inserir no mundo da pesquisa e artigos científicos, hoje saio muito mais amadurecida e consciente para a prática da “Medicina baseada em evidências”. Obrigada ao grupo Rota pela companhia e pelas reuniões quinzenais tão produtivas. Agradeço ao Dr. Victor pela disponibilidade e pronta ajuda em cada dúvida tirada e à Ana Paula por partilhar de sua tese de mestrado comigo para a construção deste artigo.

Por fim, tenho muito orgulho do meu local de formação. O Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe tem sido uma segunda casa, mas chegou a hora de uma nova mudança. Que venham as próximas cenas do próximo capítulo!

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IC: Intervalo de confiança

NoV: Norovírus

OMS/WHO: Organização Mundial da Saúde/World Health Organization

PCR: Reação em cadeia polimerase

RNA: Ácido ribonucléico

RT-PCR: Real-time reverse transcription polymerase chain reaction

RV: Rotavírus

RV1: Vacina monovalente Rotarix

RV5: Vacina pentavalente Rotateq

SRO: Solução de reidratação oral

SUS: Sistema Único de Saúde

TRO: Terapia de reidratação oral

VORH: Vacina oral de rotavírus humano

SUMÁRIO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
I. DIARREIA.....	6
II. ROTAVÍRUS.....	8
III. NOROVÍRUS.....	12
IV. CRYPTOSPORIDIUM.....	13
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
 NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	 19
 ARTIGO ORIGINAL.....	 27
RESUMO.....	28
ABSTRACT.....	29
INTRODUÇÃO.....	30
MÉTODOS.....	31
RESULTADOS.....	33
DISCUSSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	40
FIGURAS E TABELAS.....	43

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

I. DIARREIA AGUDA

A cada ano registram-se dois bilhões de casos de diarreia em todo o mundo, contribuindo significativamente para a morbimortalidade da população. Em crianças menores de 5 anos de idade, permanece junto à pneumonia e à malária entre as principais causas de morte, representando quase um terço de todos os óbitos globais da infância. Isoladamente, corresponde à quarta causa (8% dos casos), ficando atrás apenas de complicações do parto prematuro (18%), pneumonia (16%) e eventos intraparto (12%) (UNICEF/WHO, 2017). A sua ocorrência é um importante indicador de saúde, o qual pode direcionar políticas públicas para investimentos em saneamento básico e na conscientização da comunidade sobre outras medidas profiláticas eficazes (NASCIMENTO et al., 2014).

Os estudos geralmente concentram-se nas crianças que procuram serviços de referência de urgência, conseqüentemente associadas a casos de maior gravidade. No entanto, essa abordagem representa um pequeno subconjunto do total de episódios. Aqueles mais leves ou moderados são importantes por sua alta prevalência e essa diferenciação torna-se necessária para priorizar as intervenções. Como impactos significativos a longo prazo de sua repetida ocorrência, podemos citar a deficiência nutricional e a predisposição a infecções, além de efeitos adversos no desenvolvimento físico e cognitivo e fatores associados à redução da produtividade na vida adulta (PLATTSMILLS, et al., 2015; KUMAR DAS et al., 2013).

A diarreia aguda pode ser caracterizada pelo aumento do número de evacuações para um determinado indivíduo, com fezes aquosas ou de consistência diminuída, e pela presença de pelo menos três destes episódios diários, com a possibilidade da presença de muco e/ou sangue. Náuseas, vômitos, febre ou dor abdominal eventualmente são sintomas associados. Possui duração entre 2 a 14 dias, geralmente de caráter autolimitado (UNICEF/WHO, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As possíveis causas de gastroenterite podem ser infecciosas ou não infecciosas. No primeiro grupo, destacam-se a etiologia bacteriana, viral e parasitária. Os microrganismos não invasivos são mais frequentes e ocasionam diarreia do tipo aquosa. Já os invasivos, apesar de menos comuns, penetram no intestino, gerando distúrbios inflamatórios. Com relação às causas não infecciosas, os mecanismos podem ser por alergias ou intoxicações alimentares, uso de medicamentos ou uma apresentação inicial de diarreia crônica (MORAES et al., 2014). Coinfecções, ou seja, infecções por enteropatógenos diferentes ao mesmo tempo, são relativamente comuns em crianças e podem ocasionar episódios mais graves comparados àqueles por um único agente (SHRIVASTAVA et al., 2017).

Nos países em desenvolvimento, o diagnóstico etiológico baseia-se em sintomas clínicos, os quais comumente não indicam o patógeno específico, contribuindo assim com o uso inadequado da antibioticoterapia empírica e o aumento da resistência bacteriana. Já nos países desenvolvidos, os serviços utilizam cada vez mais os ensaios de PCR em tempo real para auxílio no diagnóstico das infecções gastrointestinais com bons resultados de sensibilidade e especificidade (EIBACH et al., 2016).

Uma anamnese detalhada é o primeiro passo para uma correta abordagem. Ao exame, é importante avaliar estado de hidratação, de nutrição e de alerta (ativo, irritável, letárgico), além da capacidade de ingerir líquidos e a diurese. O percentual de perda de peso é considerado o melhor indicador da desidratação, sendo fundamental no acompanhamento em regime de internação hospitalar ou ambulatorial. Pacientes com maior risco de complicações são aqueles com: idade inferior a dois meses, doença de base grave como o diabetes mellitus, a insuficiência renal ou hepática e outras doenças crônicas; presença de vômitos persistentes; perdas diarreicas volumosas e frequentes (mais de oito episódios diários) e a percepção dos pais de que há sinais de desidratação (SBP, 2017).

Apesar de a maioria dos episódios diarreicos na infância serem leves, casos agudos podem levar à perda significativa de fluidos e íons, resultando em desequilíbrios hidroeletrolíticos e acidobásicos (NASCIMENTO et al., 2014).

O manejo do paciente consistirá no tratamento da desidratação, na prevenção dos distúrbios nutricionais e na redução da duração do quadro para a consequente diminuição da gravidade da doença. Alguns artifícios terapêuticos são o soro de reidratação oral, alimentação balanceada, uso de sintomáticos (antitérmicos, analgésicos e antieméticos), zinco, probióticos e antibióticos. Cabe destacar que estes últimos não são empregados rotineiramente, pois os episódios são autolimitados e grande parte se deve a agentes virais (BRANDT, et al. 2015).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, após definição do estado de hidratação, deve-se seguir o esquema clássico de tratamento, dividido em três categorias: Plano A (com diarreia e hidratado), B (com diarreia e algum grau de desidratação) e C (com diarreia e desidratação grave). O plano A consiste no tratamento em domicílio, com aumento da oferta de líquidos, incluindo o soro de reidratação oral (SRO), manutenção da alimentação habitual e suplementação de zinco. Já para o plano B é indicado a terapia de reidratação oral (TRO), entre 50 a 100 mL/Kg durante 2 a 4 horas, sob supervisão médica, com o aleitamento materno mantido e suspensão de outros alimentos (jejum apenas durante o período da terapia). Enquanto isso, o plano C necessita de internamento hospitalar com terapia de reidratação por via parenteral até que tenha condições de retorno à via oral. É imprescindível uma reavaliação pediátrica contínua à procura de sinais de alarme ou melhora que irão nortear a mudança terapêutica (SBP, 2017).

Por fim, além da terapia de reidratação, os princípios da OMS para erradicação de mortes por diarreia aguda até 2030 destacam: a imunização contra infecções por rotavírus e sarampo, o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses, a suplementação de vitamina A, boa disponibilidade e condições de armazenamento de água de qualidade, medidas de higiene pessoal (ex.:lavagem das mãos), preparo adequado de alimentos e maior cobertura de saneamento básico (SBP, 2017).

II. ROTAVÍRUS

O Rotavírus (RV) historicamente é uma das causas mais frequentes de gastroenterite aguda em crianças pequenas em todo o mundo. Com cinco anos de idade, estima-se que grande parte já foi infectada pelo menos uma vez e cerca de 75.000 delas são hospitalizadas anualmente na Europa (ORRICO-SANCHEZ et al., 2017). Embora a mortalidade seja maior nos países em desenvolvimento, o risco de infecção é semelhante em todos os níveis econômicos e regiões geográficas (MAST et al., 2015).

Os vírus são compostos de RNA de cadeia dupla que compõem o gênero Rotavírus na família Reoviridae. Três dos sete grupos (A-G) identificados de RV infectam os seres humanos, sendo o grupo A (RVA) o grupo mais comum. As camadas de proteínas externas VP7 e VP4 são usadas para subdividi-lo, respectivamente, em genótipos G (referente às glicoproteínas) e P (referente às proteases). Os tipos G mais isolados são os G1, G2, G3, G4, G9 e G12 enquanto que nos tipos P são os P [4], P [6] e P [8]. Globalmente, a maioria das combinações são entre os genótipos G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] ou G9P [8] (LUCHS et al., 2013; LUCHS et al., 2015).

O vírus é transmitido principalmente por via fecal-oral ou por contato direto. No entanto também pode ser transmitido através de gotículas. Ao se estabilizar no ambiente, podem infectar o indivíduo através da ingestão de água e alimentos contaminados ou do contato com superfícies e objetos. Seu período de incubação varia de 1 a 3 dias, seguido pelo início súbito de diarreia aquosa, associada a quadro de desidratação, vômitos e febre de 4 a 7 dias. Nas zonas temperadas do planeta, o vírus tem picos sazonais (meses mais frios e secos), enquanto nas regiões tropicais ocorrem infecções por RV durante quase todo o ano, variando, inclusive, numa mesma localidade (FESTINI et al., 2010; SIQUEIRA et al., 2013).

O RVA está diretamente relacionado à mortalidade infantil e à sua alta morbidade, com grande número de hospitalizações por diarreia e desidratação, com impacto na sociedade e no ambiente familiar, além dos gastos na saúde pública, diminuição da produtividade e interferência nos aspectos psicossociais e ambientais. Além disso, a melhora do saneamento básico e dos hábitos de higiene por si não são suficientes para prevenir a infecção. Assim, estudos se

concentraram no desenvolvimento de uma vacina como forma de intervenção mais efetiva para reduzir o número de casos graves da doença (ASSIS et al., 2013).

Duas vacinas orais, contendo vírus vivos atenuados, estão comercialmente disponíveis em todo o mundo desde 2006, quando foram aprovadas pelo FDA. Uma, chamada RotaTeq™ (RV5), é uma vacina bovino-humana pentavalente, incluindo os genótipos humanos mais comuns: G1, G2, G3, G4 e P [8]. A outra, Rotarix™ (RV1), é uma vacina monovalente derivada da cepa G1P [8] de rotavírus humano. Ambas são recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em todos os países, especialmente naqueles com elevado número de óbitos (NEVES et al., 2015). O acompanhamento preciso das medidas de eficácia pós-introdução é importante, pois os resultados podem influenciar na adoção de vacinas de rotavírus em novas áreas e sustentar o apoio nos países onde as vacinas já foram introduzidas (SCHWARTZ et al., 2017).

O Brasil foi um dos pioneiros no combate aos casos de diarreia por Rotavírus e, em 2006, introduziu em seu Programa Nacional de Imunização a vacina monovalente Rotarix™. Fornecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), possui o esquema de duas doses, administradas por via oral, aos dois e quatro meses de idade. A primeira dose pode ser administrada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias e a segunda dose pode ser administrada a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias. A iniciativa brasileira criou uma das maiores coortes vacinadas contra rotavírus e o seu monitoramento sobre as mudanças na incidência de Rotavírus e outras causas de diarreia no país são de extrema importância epidemiológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; GURGEL et al., 2014).

Tem-se mostrado que a introdução das vacinas contra Rotavírus humano foi seguida por reduções acentuadas nas infecções confirmadas em laboratório, além da diminuição na procura dos atendimentos de urgência e internações por gastroenterite aguda (THOMAS et al., 2017). Uma vantagem adicional foi observada através da imunidade de rebanho, explicada pela menor circulação do vírus na comunidade e consequentemente mesmo

aqueles susceptíveis (não vacinados) estarão menos propensos a contraírem o patógeno (BRUIJNING-VERHAGEN et al., 2017).

Apesar dos importantes benefícios, ainda há alguns desafios para o sucesso dessas vacinas. A eficácia de ambas as licenciadas variou de 80% a 98% nos países industrializados e na América Latina, enquanto naqueles de baixa renda com grande carga de doença, a proteção fornecida foi de 39% a 64%. Essa diferença pode ocorrer devido a fatores do hospedeiro, como a interferência de anticorpos da amamentação, ou a fatores ambientais, como a distribuição de distintos sorotipos nas populações (MROZEK-BUDZYN et al., 2014; BINES et al., 2015).

O aparecimento de crescente número de infecções com o genótipo G2P [4] suscitou a discussão sobre a causa ser devido a um padrão de variação sazonal ou sobre ser resultado da pressão imune exercida pela vacina monovalente. Desse modo, estudos recentes sobre a eficácia das vacinas não encontraram evidências consistentes acerca desse efeito de seletividade. Há necessidade de uma maior monitorização nos países em que a Rotarix foi implantada para observação de emergência e predominância desta e de outras cepas heterotípicas (SANTOS et al., 2017).

A intussuscepção é a causa mais comum de obstrução intestinal em lactentes <12 meses de idade e a primeira geração da vacina contra o rotavírus, denominada Rotashield™, mostrou ter um risco atribuível dessa complicação entre 10.5 e 21.4 por 100.000 vacinados, sendo retirada do mercado. Não foram encontrados riscos dessa magnitude nos ensaios clínicos randomizados das novas vacinas posteriormente licenciadas e os estudos mais recentes mostraram que elas estão associadas a um risco entre 1.1 e 4.3 a cada 100.000 nos primeiros sete dias da primeira dose (STOWE et al., 2016). Convém ainda ressaltar que há sobreposição das faixas etárias de administração das doses da vacina com a incidência natural da doença. Desse modo, restringindo-se as idades excluindo-se aquelas crianças com episódios prévios de invaginação intestinal, os benefícios superam os riscos e a imunização nacional continua sendo uma valiosa intervenção de saúde pública (BRUIJNING-VERHAGEN, 2017).

III. NOROVÍRUS

O Norovírus (NoV) associa-se a cerca de um quinto de todos os casos de diarreia no mundo e estima-se que mais de 200.000 mortes ocorram anualmente em países em desenvolvimento. Tornou-se a principal causa de gastroenterite aguda em crianças após a efetiva campanha de vacinação contra o Rotavírus. Além disso, é a principal causa de surtos transmitidos por alimentos nos Estados Unidos e causa comum de diarreia associada a viagens (LOPMAN et al., 2016).

Os NoV humanos, da família Caliciviridae, são vírus não encapsulados, formados por RNA de fita única e podem ser classificados em cinco genogrupos (GI para GV), subdividido ainda em genótipos. Os NoV GII.3 e GII.4 constituem os responsáveis pela maioria dos casos de diarreia esporádica em crianças e surtos em adultos. Mutações pontuais e eventos de recombinação contribuem para a grande variabilidade genética do vírus (LIU et al., 2014; MEDICI et al., 2014). Avanços na compreensão da biologia molecular e no desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico mudaram a percepção sobre o seu impacto. Podemos utilizar ensaios imunoenzimáticos (ELISA), transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) e sequenciamento seguido de análise filogenética como ferramentas para detecção e caracterização dos genótipos (FUMIAN et al., 2015).

Os sintomas da infecção pelo NoV se manifestam após um período de incubação de 1 a 2 dias, caracterizados por serem autolimitados com náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia não sanguinolenta (4 a 8 episódios por dia). A duração típica é de 12 a 72 horas, podendo se prolongar, e consequentemente ser mais grave, em extremos de idade e imunocomprometidos. Também, uma parcela significativa de indivíduos pode permanecer assintomática (KABUE et al., 2016).

As noroviroses apresentam alta infectividade, sendo necessárias apenas dez partículas virais para que ocorra a infecção, com sua eliminação podendo durar até duas semanas após o primeiro contato. Apresentam alta resistência e

grande variabilidade genômica, sendo possível a reinfecção por diferentes genótipos. Os NoV podem ter a via fecal-oral ou vômito-oral como formas de contágio, sendo a transmissão direta de pessoa a pessoa importante na maioria dos surtos. Estes são relatados durante todo o ano, com pico durante meses de clima frio e temperado. O tratamento se baseia em medidas de suporte gerais contra os sintomas diarreicos e, diferentemente do RV, ainda não há uma vacina eficaz para sua prevenção (TANG et al., 2013; CAVALCANTE et al., 2015).

IV. CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium é um protozoário entérico com 11 espécies, das quais *C. hominis* e *C. parvum* geralmente afetam os seres humanos. A criptosporidiose humana pode ser causada por diferentes espécies de *Cryptosporidium*, sendo reconhecidos dois ciclos de transmissão: o antroponótico, no qual o agente envolvido seria *Cryptosporidium hominis* e o zoonótico, no qual estariam envolvidas diferentes espécies, principalmente *Cryptosporidium parvum*. A transmissão do parasito ocorre principalmente por via fecal-oral, com a ingestão de alimentos e água contaminados com fezes de humanos ou animais infectados. Recentemente, a prevalência de *cryptosporidium* na diarreia infantil mostrou uma tendência ascendente, possivelmente devido ao uso de novos métodos de detecção. Nesse grupo, a infecção pode estar associada a diarreia aguda e persistente em indivíduos ou uma doença mais crônica observada nos imunocomprometidos (DABAS et al., 2017; GOMES et al., 2004).

Os oocistos são resistentes ao meio ambiente e podem sobreviver por dias, mesmo em água clorada. Enquanto isso, a radiação ultravioleta (UV) e a fervura de água são eficientes em termos de limitação da transmissão por água. Cerca de 1 a 10 oocistos são suficientes para estabelecer a infecção. Ao invadir e se multiplicar no epitélio intestinal, ocorrerá o desenvolvimento de sintomas (STENSVOLD et al., 2015).

O intestino delgado é o sítio primário da infecção em seres humanos. Já naqueles imunodeficientes, a infecção extraintestinal pode afetar outros órgãos, como o trato biliar, os pulmões ou o pâncreas. Embora a criptosporidiose possa ser assintomática em alguns indivíduos, os sintomas clínicos mais comuns incluem diarreia aquosa profusa, náuseas, vômitos, dor abdominal e febre leve. A criptosporidiose é autolimitada dentro de 1-3 semanas em indivíduos saudáveis (média de 9-15 dias), enquanto que em indivíduos imunocomprometidos há o desenvolvimento de diarreia persistente ou crônica, podendo ser fatal, pois não há nenhum tratamento de drogas antiparasitárias totalmente eficaz (SHRIVASTAVA et al., 2017).

A identificação precisa das espécies de *Cryptosporidium*, seguida de caracterização biológica e ecológica, é importante para o planejamento do controle epidemiológico. Como existem muitas variações nas características morfológicas, a distinção exata das espécies de *Cryptosporidium* é geralmente difícil. O diagnóstico clínico de rotina é feito por microscopia, imunoensaio ou PCR para verificar a presença/ausência do gênero nas amostras de fezes. Para a identificação de uma espécie, necessária para investigações epidemiológicas e de surtos, a PCR seguida de análises de polimorfismo de fragmentos de restrição ou sequenciamento pode ser amplamente empregada (HADFIELD et al., 2011; SHALABY et al., 2013).

O tratamento para a criptosporidiose em humanos é sintomático. Fármacos como a nitazoxanida oral tem-se mostrado favorável na redução de oocistos e na gravidade da diarreia persistente. Já em pacientes com síndrome da imunodeficiência humana, a reconstituição imunológica promovida pela terapia antirretroviral é fundamental, recomendando-se o seu uso junto a altas doses de nitazoxanida por 14 dias. Além disso, são indicadas medidas de suporte, como reidratação oral/parenteral e hiperalimentação (PEARSON, 2017).

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSIS, A.S.; VALLE, D.A., ANTUNES, G.R.; TIBIRIÇA, S.H.; ASSIS, R.M.; LEITE, J.P. et al. Rotavirus epidemiology before and after vaccine introduction. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 5, p. 470-6, 2013.

BRANDT K.G.; ANTUNES M.M.C.; SILVA G.A.P. Acute diarrhea: evidence-based management. **Jornal de Pediatria**, v. 91, p. s36-43, 2015.

BRUIJNING-VERHAGEN, P.; GROOME, M. Rotavirus Vaccine: Current Use and Future Considerations. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n.7, p. 676–678, 2017.

CAVALCANTE, S.M.A.M. Detecção e caracterização molecular de norovírus associado com gastroenterite aguda em crianças atendidas em hospital de urgências de Aracaju-SE. **Dissertação** (Mestrado em Biologia Parasitária). Universidade Federal de Sergipe, Aracaju. 2015.

DABAS, A.; SHAH, D.; BHATNAGAR, S.; LODH, R. Epidemiology of Cryptosporidium in Pediatric Diarrheal Illnesses. **Indian Pediatrics**, v. 54, p. 299-309, 2017.

DAS, S.K.; AHMED, S.; FERDOUS, F.; FARZANA, F.D.; CHISTI, M.J. et al. Etiological diversity of diarrhoeal disease in Bangladesh. **J Infect Dev Ctries**, v. 7, n.12, p.900-909, 2013. doi:10.3855/jidc.3003

EIBACH, D.; KRUMKAMP, R.; HAHN, A.; SARPONG, N.; ADU-SARKODIE, Y. et al. Application of a multiplex PCR assay for the detection of gastrointestinal pathogens in a rural African setting. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n.150, p. 1-6, 2016. doi:10.1186/s12879-016-1481-7

FUMIAN, T.M.; LEITE, J.P.G.; ROCHA, M.S.; ANDRADE, J.S.R.; FIORETTI, J.M.; ASSIS, R.; ASSIS, M.R.S.; FIALHO, A.M.; MIAGOSTOVICH, M.P. Performance of a one-step quantitative duplex RT-PCR for detection of rotavirus A and noroviruses GII during two periods of high viral circulation. **Journal of Virological Methods**, v.228, p. 123-129, 2015.

GOMES, A.H.S.; KANAMURA, H.K.; ALMEIDA, M.E.; ARAUJO, A.J.U.S. Detecção de Cryptosporidium em amostras fecais por técnica de Nested-PCR e comparação com métodos imunológico e parasitológico. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v. 63, n. 2, p.255-261, 2004.

GURGEL, R.Q.; ALVAREZ, A.D.J.; RODRIGUES, A.; RIBEIRO, R.R.; DOLLABELLA, S.S. et al. Incidence of Rotavirus and Circulating Genotypes in Northeast Brazil during 7 Years of National Rotavirus Vaccination. **PLoS ONE**, v. 9, n.10, p. 1 – 8, 2014.

HADFIELD, S.J.; ROBINSON, G.; ELWIN, K.; CHALMERS, R.M. Detection and Differentiation of *Cryptosporidium* spp. in Human Clinical Samples by Use of Real-Time PCR. **Journal of Clinical Microbiol.**, v. 49, n.3, p. 918–924, 2011.

KABUE, J.P.; MEADER, E.; HUNTER, P.R.; POTGIETER, N. Norovirus prevalence and estimated viral load in symptomatic and asymptomatic children from rural communities of Vhembe district, South Africa. **Journal of Clinical Virology**, v. 84, p. 12-18, 2016.

LIU, P.; WANG, X.; LEE, J.C.; TEUNIS, P.; HU, S.; PARADISE, H.T.; MOE, C. Genetic Susceptibility to Norovirus GII.3 and GII.4 Infections in Chinese Pediatric Diarrheal Disease. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 11, p. e305–e309, 2014.

LOPMAN, B.A.; STEELE, D.; KIRKWOOD, C.D.; PARASHAR, U.D. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. **PLOS Medicine**, v.13, n.4, p. 1-12, 2016.

LUCHS, A.; CILLI, A.; MORILLO, S.G.; CARMONA, R.C.C.; TIMENETSKY, M.C.S.T. Rotavirus genotypes circulating in Brazil, 2007-2012: implications for the vaccine program. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v.57, n.4, p. 305-13, 2015.

LUCHS, A.; CILLI, A.; MORILLO, S.G.; CARMONA, R.C.C.; TIMENETSKY, M.C.S.T. Rotavirus in adults, Brazil, 2004-2011: G2P[4] dominance and potential impact on vaccination. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 53-59, 2014.

MAST, T.C.; WANG, F.T.; SU, S.; SEEGER, J.D. Evidence of Herd Immunity and Sustained Impact of Rotavirus Vaccination on the Reduction of Rotavirus-Related Medical Encounters Among Infants from 2006 through 2011 in the United States. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 6, p. 615–620, 2015.

MEDICI, M.C.; TUMMOLO, F.; MARTELLA, V.; CHEZZI, C.; ARCANGELETTI, M.C.; CONTO, F.; CALDERARO, A. Epidemiological and molecular features of norovirus infections in Italian children affected with acute gastroenteritis. **Epidemiol. Infect.**, v. 142, p. 2326–2335, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde - 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf Acesso em 19/09/2017.

MORAES, A.C.; CASTRO, F.M.M. Diarreia aguda. **JBM**, v. 102, n. 2, p. 21-28, 2014.

NASCIMENTO, D.S.F.N.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Interações por gastroenterite e diarreia de origem infecciosa presumível em crianças de zero a cinco anos de idade. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 58, n. 1, p. 24-29, 2014.

NEVES, M.A.O; HELDER, H.C.P.; SILVA, R.S.U., LINHARES, A.C.; SILVA, L.D. et al. High prevalence of G12P[8] rotavirus strains in Rio Branco, Acre, Western Amazon, in the post-rotavirus vaccine introduction period. **Journal of medical virology**, v. 88, n. 5, p. 782-789, 2015.

ORRICO-SANCHEZ, A.; LOPEZ-LACORT, M.; PÉREZ-VILLAR, S. et al. Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. **BMC Infectious Disease**, v.17, n.267, 2017.

PLATTS-MILLS, J.A.; BABJI, S.; BODHIDATTA, L.; GRATZ, J.; HAQUE, R.; HAVT, A. et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). **Lancet**, v. 3, n. 9, p. e564-575, 2015.

PEARSON, R.D. Criptosporidiose. **Manual MSD: versão para profissionais da saúde** – 2017. Disponível em: http://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-intestinais/cryptosporidiose#v1015650_pt. Acesso em 27/12/2017.

SANTOS, V.S.; BEREZIN, E.N.; GURGEL, R.Q. Rotavirus in Latin America: Current Situation and Perspectives. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 6, n.1, p. 1-2, 2017.

SHALABY, I.; GHERBAWY, Y.; JAMJOOM, M.; BANAJA, A. Prevalence and genotyping of Cryptosporidium in stool samples collected from children in Taif City (Saudi Arabia). **Tropical Biomedicine**, v. 31, n. 2, p. 215–224, 2014.

SHRIVASTAVA, A.K.; KUMAR, S.; SMITH, W.A.; SAHU, P.S. Revisiting the global problem of cryptosporidiosis and recommendations. **Tropical Parasitology**, v.7, n. 1, p. 8-17, 2017.

SHRIVASTAVA, A.K.; KUMAR, S.; MOHAKUD, N.K.; SUAR, M. SAHU, P.S. Multiple etiologies of infectious diarrhea and concurrent infections in a pediatric outpatient-based screening study in Odisha, India. **Gut Pathogens**, v.9, n.16, 2017. doi: 10.1186 / s13099-017-0166-0

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diarreia aguda: diagnóstico e tratamento - **Guia Prático de Atualização**, 2017.

STENSVOLD, C.R.; ETHELBERG, S.; HANSEN, L.; SAHARL, S.; VOLDSTEDLUND, M.; KEMP, M.; HARTMEYER, G.N.; OTTE, E.; ENGSBRO, A.L.; NIELSEN, H.V.; MOLBAK, K. Cryptosporidium infections in denmark, 2010-2014. **Danish Medical Journal**, v.62, n.5, p. 1-5, 2015.

TANG, M.B.; CHEN, C.H.; CHEN, S.C.; CHOU, Y.C.; YU, C.P. Epidemiological and molecular analysis of human norovirus infections in Taiwan during 2011 and 2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-19, 2013.

UNICEF/WHO, Diarrhoea : Why children are still dying and what can be done, 2009.

UNICEF/WHO, Levels & Trends in Child Mortality, 2017.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Escopo e política

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz é uma revista multidisciplinar que publica pesquisas originais relativas aos campos da medicina tropical (incluindo patologia, epidemiologia de campo e estudos clínicos), parasitologia médica e veterinária (protozoologia, helmintologia, entomologia e malacologia) e microbiologia médica (virologia, bacteriologia e micologia). A revista aceita, especialmente, pesquisas básicas e aplicadas em bioquímica, imunologia, biologia molecular e celular, fisiologia, farmacologia e genética relacionada a essas áreas. Comunicações breves são também consideradas. Artigos de revisão somente através de convite. A revista publica oito números regulares, constituindo um por ano. Ocasionalmente, trabalhos apresentados em simpósios ou congressos são publicados como suplementos.

Os artigos apresentados devem ser escritos em inglês. Inglês de baixa qualidade é a principal causa de atraso na publicação; então, sugerimos aos autores que tenham inglês como língua estrangeira submeterem seus manuscritos à verificação de alguém com o inglês como língua nativa e, preferencialmente, seja um cientista da área.

A submissão de um manuscrito às Memórias requer que este não tenha sido publicado anteriormente (exceto na forma de resumo) e que não esteja sendo considerado para publicação por outra revista. A veracidade das informações e das citações bibliográficas é de responsabilidade exclusiva dos autores.

Os manuscritos serão analisados por pelo menos dois pareceristas; a aprovação dos trabalhos será baseada no conteúdo científico e na apresentação do material.

Somente serão aceitas submissões eletrônicas dos artigos no seguinte link: <http://mc04.manuscriptcentral.com/mioc-scielo>.

Com este serviço, você poderá submeter manuscritos e verificar o conteúdo de sua submissão. Os arquivos eletrônicos serão usados para avaliação editorial e arbitragem online. Além disso, a decisão editorial do manuscrito será comunicada diretamente a você.

Usando o serviço de submissão eletrônica, você vai garantir rapidez e segurança no envio de seu manuscrito e agilizar o processo de avaliação.

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz é uma revista de acesso aberto e não cobra taxas para a submissão e avaliação de artigos.

Produtos naturais

Enfatizamos que artigos sobre Produtos Naturais e Investigações farmacológicas devem satisfazer os seguintes requisitos.

1. Qualquer extrato natural, fração ou composto deve ser totalmente caracterizado e a informação relacionada a origem, localização e período/ano que foi coletado, deve ser fornecida. Especialmente, o extrato em estudo, deve ser fracionado e as substâncias ativas deste produto natural devem ser identificadas.
2. Técnicas de isolamento e purificação devem ser descritas em detalhes.
3. Autores devem declarar em seus artigos que o material em estudo é livre de endotoxinas.
4. Ensaios de Citotoxicidade com células normais devem ser apresentados
5. Materiais de plantas (assim como de outros organismos) devem ser devidamente identificados. O nome científico deve aparecer (em *itálico*), o autor deste nome e o nome de família devem ser fornecidos; mencionar quem identificou o material. O manuscrito deve incluir referências aos espécimes da planta (depositada em herbário regional) ou ao material examinado;
6. Artigos que tratam de vigilância biológica de séries de extratos descaracterizados de plantas ou outros organismos não serão considerados para publicação nas Memórias.
7. Investigações farmacológicas de extratos requerem detalhamento na caracterização do extrato. O perfil cromatográfico (e.g., HPLC com de sinais identificados) deve ser realizado, ou a informação qualitativa e quantitativa em componentes ativos e típicos deve ser fornecida;
8. Artigos meramente descritivos não serão aceitos. As Memórias só consideram manuscritos em que conclusões são baseadas em estatísticas adequadas. Em cada caso os controles positivos (substâncias ativas de referência) devem ser utilizados e a dependência da dose/atividade devem ser demonstrada;
9. Qualquer estudo envolvendo indivíduos deve ser apresentado Aprovação do Conselho de Ética Institucional. Número de protocolo deve ser informado;
10. Trabalhos experimentais com animais, referências devem ser feitas aos princípios de cuidados com os animais de laboratório ou regulamentos semelhantes e a aprovação do comitê de ética local;

11. Estudos que envolvem plantas da Biodiversidade brasileira devem ter autorização para acesso a recursos genéticos, e se for o caso, acesso também a associação de conhecimento tradicional. O número da autorização deve ser informado.

Submissão de Sequencias

Informações sobre sequencias genéticas relatadas no manuscrito, devem ter seu número de acesso GeneBank mencionadas no manuscrito.

O manuscrito deve ser preparado de acordo com as instruções aos autores.

Os autores que submetem um manuscrito à apreciação compreendem que, se aceito para publicação, transferem o direito exclusivo do manuscrito às Memórias, incluindo o de reprodução em todas as formas e meios de comunicação. A revista não recusará aos autores solicitação razoável de permissão para reproduzir qualquer contribuição.

1. No caso de ensaios clínicos a obrigatoriedade de informar o número do registro na Plataforma REBEC.
2. Informamos que os trabalhos submetidos às Memórias são encaminhados a uma triagem para detecção de Plágio através do uso de um software. Ferramenta utilizada na prevenção de plágio profissional e outras formas de má conduta acadêmica.
3. Todos os autores devem assegurar e garantir que as pesquisas relatadas não são resultados de má conduta tais como dados produzidos, falsificação, plágio ou duplicidade. No caso de confirmação de má conduta na pesquisa, emitiremos uma notificação de retratação para corrigir o registro científico. Favor consultar o Singapore Statement em: <http://www.singaporestatement.org/statement.html>.
4. Todos os estudos que envolvem seres humanos de ter a aprovação do Conselho de Ética Institucional. Número do Protocolo deve ser fornecido.
5. Trabalhos que envolvem animais experimentais devem fazer referência aos princípios de cuidados com animais de laboratório, ou regulamentos semelhantes e aprovação do comitê de ética local.
6. Manuscritos submetidos as Memórias serão submetidos a revisão de Inglês “Premium Editing” pela empresa Ameican Journal Experts que propõem sugestões.
7. Declaração de que os dados/resultados do manuscrito não são plágio e não foram publicados em qualquer outro meio previamente.

Para maiores informações sobre o formato e o estilo da revista, favor consultar um número recente da Revista ou consultar a home-page (<http://memorias.ioc.fiocruz.br/>) ou entrar em contato com a Editoria Científica

pelos telefones (+55-21-2562.1222), ou e-mail (memorias@fiocruz.br / memorias@ioc.fiocruz.br)

Formato e estilo

O manuscrito deve ser preparado em um software para edição de textos, em espaço duplo, fonte 12, paginado, figuras legendadas e referências. As margens devem ser de pelo menos 3 cm. As figuras deverão vir na extensão tiff, com resolução mínima de 300 dpi. Tabelas e legendas de figuras devem ser submetidas juntas em único arquivo. Somente figuras deverão ser encaminhadas como arquivo suplementar.

O MANUSCRITO DEVE SER ORGANIZADO NA SEGUINTE ORDEM:

Título resumido: com até 40 caracteres (letras e espaços)

Título: com até 250 caracteres

Autores: sem títulos ou graduações

Afiliação institucional: nome do autor, seção, departamento, laboratório, instituição e localização geográfica (cidade, estado e país); endereço completo somente do autor correspondente.

Resumo: com até 200 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves). Deve enfatizar novos e importantes aspectos do estudo ou observações.

Palavras-chave: devem ser fornecidos de 3 a 6 termos, de acordo com a lista Medical Subject Headings (Mesh) do Index Medicus.

Fonte de financiamento: Indicar as fontes de apoio financeiro e a mudança de endereço.

Introdução: deve determinar o propósito do estudo, oferecer um breve resumo (e não uma revisão de literatura) dos trabalhos anteriores relevantes, além de especificar quais novos avanços foram alcançados através da pesquisa. A introdução não deve incluir dados ou conclusões do trabalho em referência.

Materiais e Métodos: deve oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo seja repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas bastam ser referenciadas.

Ética: ao descrever experimentos relacionados a temas humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos humanos (institucional ou regional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Ao relatar experimentos em animais, indicar se diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais ou qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório foram seguidas.

Resultados: devem oferecer uma descrição concisa das novas descobertas, com o mínimo julgamento pessoal. Não repetir no texto todos os dados contidos em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve limitar-se ao significado de novas informações e relacionar as novas descobertas ao conhecimento existente. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

Agradecimentos: devem ser breves e concisos e se restringir ao absolutamente necessário.

Referências: devem ser precisas. Somente as citações que aparecem no texto devem ser referenciadas. Trabalhos não publicados, a não ser os já aceitos para publicação, não devem ser citados. Trabalhos aceitos para publicação devem ser citados como "in press"; nesse caso, uma carta de aceitação da revista deverá ser fornecida. Dados não publicados devem ser citados somente no texto como "unpublished observations"; nesse caso, uma carta com a permissão do autor deve ser fornecida. As referências ao final do manuscrito devem ser organizadas em ordem alfabética, de acordo com o sobrenome do primeiro autor.

NO TEXTO USE O SOBRENOME DOS AUTORES E A DATA:

Lutz (1910) ou (Lutz 1910)

Com dois autores, é:

(Lutz & Neiva 1912) ou Lutz and Neiva (1912)

Quando há mais de dois autores, somente o primeiro é mencionado:

Lutz et al. (1910) ou (Lutz et al. 1910).

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. Consultar:

<http://www2.bq.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ao final do trabalho, use os seguintes estilos de referências:

REVISTAS

1. Artigo de periódico padrão

1.1. Impresso

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL 2002. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med 25: 284-287.

1.2. On line

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL 2002. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med 25: e12140307.

1.3. DOI

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK 2009. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ doi: 10.1136/bmj.a2752.

2. Organização como autor

Diabetes Prevention Program Research Group 2002. Hypertension, insulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 40: 679-686.

3. Autores pessoais e organização como autor

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group 2003. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 169: 2257-2261.

4. Volume com suplemento

Geraud G, Spierings EL, Keywood C 2002. Tolerability and safety of frovatriptan with short and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 42 (Suppl. 2): S93-S99.

5. Artigo com errata publicada

Malinowski JM, Bolesta S 2000. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 22: 1151-1168. Erratum in *Clin Ther* 2001 23: 309.

6. Artigo publicado eletronicamente antes da versão impressa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK 2002. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood* Nov 15 100: 3828-3831. Epub 2002 Jul 5.

LIVROS E OUTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor pessoal

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA 2002. *Medical microbiology*, 4th ed., Mosby, St. Louis, 255 pp.

2. Capítulo em um livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM 2002. Chromosome alterations in human solid tumors. In B Vogelstein, KW Kinzler (eds.), *The genetic basis of human cancer*, McGraw-Hill, New York, p. 93-113.

3. Anais de Conferências

Harnden P, Joffe JK, Jones WG 2002. Germ cell tumours. *Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*, 2001 Sep 13-15, Leeds, UK, Springer, New York, 102 pp.

4. Dissertação e Tese

Borkowski MM 2002. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans, PhD Thesis, Central Michigan University, Michigan, 78 pp.

MATERIAIS NÃO PUBLICADOS

1. No prelo

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M 2002. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci USA, in press.

2. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB 2002. Anderson's electronic atlas of haematology [CD-ROM]. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

3. Artigo de periódico na Internet

Abood S 2002. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet] [cited 2002 Aug 12] 102. Available from: nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle.

ILUSTRAÇÕES

figuras e tabelas devem ser compreensíveis sem a necessidade de referência ao texto.

Figuras: as fotografias devem ser bem nítidas, com alto contraste, ampliadas em preto e branco em papel brilhante, se apresentadas lâminas, as figuras devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As escalas devem ser indicadas por uma linha ou barra na figura, e referenciadas, se necessário, na legenda (por exemplo, bar = 1 mm etc.). Lâminas e gráficos devem ajustar-se tanto em uma coluna (8 cm) como na largura completa (16.5 cm) da página, e devem ser menores que a página para permitir a inclusão da legenda. As letras e números nas figuras devem ter tamanho legível após a redução ou a impressão. Ilustrações coloridas somente podem ser aceitas se os autores assumirem os custos. Como uma fotografia colorida ilustra a capa de cada fascículo de Memórias, os autores são convidados a submeter para consideração da revista ilustrações com legendas de seus manuscritos que poderão vir a ilustrar a capa.

Tabelas devem complementar, e não duplicar, o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos romanos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela, com quaisquer explicações ou notas (identificadas com letras a, b, c etc.) colocadas abaixo.

OUTROS FORMATOS E ESTILOS DE ARTIGOS

Notas Técnicas: Notas Técnicas devem comunicar sucintamente novas técnicas individuais ou avanços técnicos originais. A nota inteira deve ocupar no máximo três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas (que significa em torno de 10 laudas em espaço duplo). O texto não deve ser dividido em seções. Assim, o estado da arte deve ser muito brevemente apresentado e resultados devem ser ligeiramente apresentados e discutidos ao mesmo

tempo. Tabelas e figuras complementares poderão ser publicadas como dados complementares. Referências devem ser limitadas às essenciais e citadas no final da nota, com o mesmo formato, como em artigos completos. Devem ser apresentados um resumo breve e três palavras-chave.

Comunicações breves: devem ser breves e diretas. Seu objetivo é comunicar com rapidez resultados ou técnicas particulares. As comunicações não devem ocupar mais do que três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas. Não devem conter referências em excesso. As referências devem ser citadas no final do texto, com o mesmo formato usado em artigos completos. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentados.

Formato alternativo: os manuscritos podem ser submetidos seguindo os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produzidos pelo International Committee of Medical Journal Editors, também conhecidos como Vancouver Style. Nesse caso, os autores devem seguir as diretrizes da quinta edição (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47, ou no website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq/htm>), sendo responsáveis por modificar o manuscrito onde diferir das instruções aqui apresentadas, se o manuscrito for aceito para publicação. Os autores também deverão seguir os Uniform Requirements para quaisquer outras diretrizes omitidas nestas instruções.

No caso de ensaios clínicos, é obrigatório informar o número de inscrição da plataforma REBEC.

Os autores também devem fornecer uma declaração de que os dados/resultados do manuscrito não são plágio e não foram publicados anteriormente.

Uma vez que um trabalho seja aceito para publicação, os autores devem enviar:

1. uma declaração de **affidavit** fornecida pela produção editorial da revista e assinada por todos os autores. Autores de diferentes países ou instituições podem assinar em diferentes folhas que contenham a mesma declaração;
2. uma declaração de **copyright** fornecida pela produção editorial da revista, assinada pelo autor correspondente;
3. **Taxas:** a revista não cobra taxas para publicação;
4. **Provas:** serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar para a Produção Editorial na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

ARTIGO ORIGINAL

Etiologia da diarreia aguda em crianças atendidas no serviço de urgência de Sergipe, NE-Brasil.

Flávia Apolônio Nóbrega¹, Ana Paula Constantino do Amaral Vicente², Victor Santana Santos³, Julianne Costa Vasconcelos de Santana¹, Isabel Ribeiro Lopes¹, Íkaro Daniel de Carvalho Barreto⁴, Luciane Moreno Storti de Melo⁵, Ricardo Queiroz Gurgel^{1,2,5}

¹ Departamento de Medicina. Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

³ Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

⁴ Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFPRE), Recife, PE, Brasil

⁵ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Financiamento

Este estudo não teve nenhuma fonte de financiamento.

Conflitos de interesse

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Correspondência

Ricardo Queiroz Gurgel

Rua Cláudio Batista s/n, CEP: 49060-108.

Aracaju – Sergipe

E-mail: ricardoqgurgel@gmail.com

RESUMO

Introdução: A diarreia ainda representa 8% dos óbitos em crianças menores de 5 anos em todo o mundo. Este estudo tem como objetivo verificar a presença de três agentes etiológicos (Rotavírus, Norovírus e *Cryptosporidium spp.*) associados aos quadros de gastroenterite em crianças de 0 a 11 anos atendidas no Hospital de Urgência de Sergipe.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional do tipo transversal em 92 crianças com diarreia aguda no período de janeiro a julho de 2014.

Resultados: Observou-se que 57 (62%) das amostras apresentaram infecção por um dos agentes patogênicos estudados. A idade média das crianças acometidas por um dos 3 patógenos foi 22,24 meses (IC 95%, 15,26 – 29,21), sendo 64% do sexo masculino e 36% do sexo feminino. Além disso, 3% (2) apresentaram coinfeção por Norovírus e *Cryptosporidium spp.*. Em relação à vacinação contra o Rotavírus daqueles infectados por um dos três patógenos, 66% (n=38) receberam as duas doses, 5% (n=3) não foram vacinadas e 29% (n=17) não souberam informar.

Conclusão: Verificou-se a presença dos três patógenos em quadros de diarreia aguda em unidade de referência, sendo agora o Norovírus o agente causador mais frequente (49%), seguido de Rotavírus (10%) e *Cryptosporidium spp.* (4%).

Palavras-chave: Diarreia, Crianças, Rotavírus, Norovírus, *Cryptosporidium spp.*.

ABSTRACT

Background: Diarrhea still represents 8% of deaths in children under 5 years of age worldwide. This study aims to verify the presence of three etiological agents (Rotavirus, Norovirus and *Cryptosporidium spp.*) associated with acute gastroenteritis in children aged 0 to 11 years old in the Emergency Hospital of Sergipe.

Methods: An observational cross-sectional study was conducted in 92 children with acute diarrhea from January to July in 2014.

Results: It was observed that 57 (62%) of the samples presented infection by one of the pathogens studied. The average age of the children affected by one of the three pathogens was 22.24 months (95% CI, 15.26 - 29.21), 64% of males and 36% of females. In addition, 3% (2) presented co-infection by Norovirus and *Cryptosporidium spp.*. In relation to the vaccination against Rotavirus of those infected by one of the three pathogens, 66% (n = 38) received the two doses, 5% (n = 3) were not vaccinated and 29% (n = 17) could not inform.

Conclusions: The presence of the three pathogens was verified in a reference emergency pediatric center, with Norovirus currently being the most frequent agent (49%), followed by Rotavirus (10%) and *Cryptosporidium spp.* (4%).

Keywords: Diarrhea, Children, Rotavirus, Norovirus, *Cryptosporidium spp.*.

INTRODUÇÃO

A diarreia aguda permanece como notável problema de saúde pública em todo o mundo, principalmente em países de média e baixa renda. Constitui uma das principais causas de mortalidade na população pediátrica, representando 8% de todos os óbitos em crianças menores de 5 anos (UNICEF/WHO 2017).

Historicamente, o Rotavírus tem sido o agente etiológico mais comumente associado à gastroenterite aguda em crianças jovens e estima-se que grande parte já foi infectada pelo menos uma vez na vida (ORRICO-SANCHEZ et al. 2017). No entanto, após a introdução das vacinas orais contra o Rotavírus, os programas de imunização têm reportado substancial redução no número de casos graves e/ou hospitalizações de crianças nessa faixa etária. Este fenômeno criou um *nicho* importante para a percepção de outros agentes etiológicos relacionados, com estudos recentes evidenciando que o Norovírus vem ocupando lugar de destaque (FUMIAN et al. 2016; VINJÉ 2015).

Outro patógeno que merece atenção é o *Cryptosporidium spp.*, também causador de morbidade diarreica, afetando principalmente crianças da primeira infância. Representa quase 20% dos episódios de diarreia em crianças em países em desenvolvimento e cerca de 9% em países desenvolvidos. (AZCONA-GUTIÉRREZ et al. 2017; SHRIVASTAVA et al. 2017).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo verificar a presença de três destes agentes etiológicos: Rotavírus, Norovírus e *Cryptosporidium spp.* associados aos quadros de diarreia aguda em crianças de 0 a 11 anos atendidas no Hospital de Urgência de Sergipe.

MÉTODO

Tipo e local de estudo

Foi realizado um estudo observacional do tipo transversal referente a crianças menores de 12 anos com diarreia aguda e que foram atendidas na urgência pediátrica do Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE), maior hospital público do Estado e considerado centro de referência na região, entre janeiro e julho de 2014.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Foram incluídas as crianças que apresentaram diarreia segundo os critérios da OMS (três ou mais evacuações amolecidas por dia ou uma evacuação líquida ou com sangue, com menos de 14 dias de duração), admitidas durante os horários de coleta, cujos responsáveis assinaram o TCLE e responderam ao questionário.

Foram excluídas as crianças que não apresentaram diarreia, aquelas com idade superior a 11 anos, que não forneceram amostras de fezes ou o fizeram com quantidade insuficiente de material para completar os testes.

Pacientes Estudados

A população foi composta por 92 crianças de 0 a 11 anos de idade com diarreia aguda, atendidas durante o período de estudo na urgência pediátrica do Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE), provenientes de Sergipe e da Bahia.

Coleta e amostras fecais

Inicialmente, responsáveis foram convidados a participar da pesquisa. Aqueles que aceitaram, assinaram um Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido e responderam um questionário. Os dados epidemiológicos compreendiam informações como: idade, sexo, local de moradia, saneamento básico, tipo de água para consumo. Já os dados clínicos compreendiam: início dos sintomas, febre, dor abdominal, náuseas e vômitos. O cartão nacional de vacinação também foi consultado para verificar a vacinação contra Rotavírus. O período de coleta foi das 08:00 às 16:00 horas, de segunda a sexta-feira.

Foram coletadas 92 amostras fecais diarreicas de crianças de 0 a 11 anos que atendiam a definição de casos de diarreia correspondente à Organização Mundial de Saúde. As fezes coletadas foram devidamente identificadas, armazenadas em caixas térmicas e encaminhadas para o laboratório sob refrigeração (2° a 8° C) e seguiam estocadas em um freezer a - 80° C no Laboratório Central de Sergipe (LACEN).

Para o diagnóstico, as amostras foram testadas por ELISA no Laboratório Central de Sergipe (LACEN) para detecção de *Cryptosporidium spp.* e Rotavírus. Posteriormente na alíquota restante foram realizados testes moleculares para a detecção de Norovírus nos genogrupos GI e GII por meio da técnica RT-PCR em tempo real no Laboratório de Virologia Comparada e Ambiental- FIOCRUZ.

Processamento das amostras de fezes

Para a detecção do Rotavírus foi realizada a metodologia de ELISA utilizando um kit comercial (*Rotaclone Meridian Diagnostics*, Cincinnati, OH), realizado segundo as instruções do fabricante.

Para detecção do Norovírus utilizou-se um protocolo descrito previamente por Kageyama et al. (2003). A RT-PCR foi realizada em um sistema de PCR em tempo real ABI 7500 (*Applied Biosystems*, Foster City, CA,

EUA) e o sistema de RT-PCR quantitativo *One-Step de SuperScript III Platinum* (Invitrogen, CA, EUA).

Para a detecção do *Cryptosporidium spp.* foi realizado o ensaio imunoenzimático (ELISA) para pesquisa de coproantígenos, com a utilização do kit ProSpecT™ *Cryptosporidium spp.* ensaio de microplacas, seguindo as normas do fabricante.

Análise estatística

Os dados foram descritos por meio de frequência simples e percentual quando categóricas ou por média e desvio padrão quando contínuas ou discretas. Para avaliar associação foi utilizado o teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5% e o software utilizado foi o R Core Team 2017.

Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Sergipe e os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao concordarem na participação das crianças no estudo.

RESULTADOS

Foram coletadas 92 amostras de fezes diarreicas, no período de janeiro a julho de 2014. Observou-se que 57 (62%) das amostras apresentaram infecção por um dos agentes patogênicos estudados. O resultado mostrou maior taxa de detecção de Norovírus 49% (n=46), seguido de Rotavírus 10% (n=9) e *Cryptosporidium spp.* 4% (n=4) (Tabela 1).

A idade média das crianças acometidas por um dos 3 patógenos foi 22,24 meses (IC 95%, 15,26 – 29,21), sendo 64% do sexo masculino e 36% do sexo feminino. Destas, 90% tinham idade inferior a 5 anos e 72% eram menores de 2 anos. A frequência geral da idade das crianças que participaram do estudo está representada na Tabela 2, sendo a maioria concentrada no intervalo de 0 a 24 meses independente de estarem infectadas ou não por algum dos agentes estudados.

A respeito do agente etiológico, 93% (n=55) estavam infectados por um dos vírus (sejam por Norovírus ou Rotavírus) e 7% (4) pelo protozoário *Cryptosporidium spp.* As idades medianas foram de 12 meses nas infecções por Norovírus (IC 11,25 – 24) e Rotavírus (IC 11,75 – 24) e de 24 meses nas infecções por *Cryptosporidium spp.* (IC 9,06 – 45). Além disso, 3% (2) apresentaram coinfeção (identificação de dois ou mais agentes na mesma amostra) por Norovírus e *Cryptosporidium spp.*, sendo estas menores de 5 anos de idade.

Durante todo o período de estudo, houve casos de Rotavírus e Norovírus. No entanto, o período sazonal onde mais ocorreram infecções foram nos meses de abril e maio, conforme é possível observar na Figura 1.

A Tabela 3 apresenta as principais características dos agentes etiológicos mais frequentes (Norovírus, Rotavírus), juntamente com a população que não apresentou positividade para os patógenos estudados, mas que fizeram parte dos critérios de inclusão do estudo. Em relação à vacinação contra o Rotavírus daqueles infectados por um dos três patógenos, 66% (n=38) receberam as duas doses, 5% (n=3) não foram vacinadas e 29% (n=17) não souberam informar.

Em relação aos sintomas clínicos, pudemos verificar as principais características das gastroenterites no estudo. As infecções por Rotavírus manifestaram febre (75%), fezes aquosas (75%), vômitos (87,5%) e desidratação moderada (87,5%), tendo 50% dos casos apresentado período de mais de 3 dias de vômitos. Já as infecções por Norovírus manifestaram febre (68,4%), náuseas (31,6%), vômitos (73,7%), fezes aquosas (65,8 %) e desidratação moderada (88,6%), tendo 54,3% das crianças apresentado mais de 4 dias de diarreia, conforme a Tabela 3.

As amostras de Norovírus foram testadas para os genogrupos I e II, onde foram encontradas 44 (98%) positivas para GII e 1(2%) positiva para GI.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo verificar a presença de três importantes agentes etiológicos associados à diarreia em crianças na principal urgência pediátrica do Estado de Sergipe. Foi possível obter um número significativo de casos de gastroenterite aguda com etiologia infecciosa identificada (62%) durante um período de 7 meses. O principal causador da diarreia aguda na população estudada foi o Norovírus (49%), excedendo a infecção por Rotavírus (10%). Esse fenômeno tem sido observado em estudos de diversos países após introdução da vacina contra o Rotavírus (KIM et al. 2017; JIN et al. 2016; PLATTS-MILLS et al. 2015; HEMMING et al. 2013).

Também foram detectados 4 (4%) casos positivos de criptosporidiose, já esperado pelo protozoário não ser um parasita de alta prevalência. A sua maior frequência relaciona-se a ambientes pobres em recursos e más condições socioeconômicas (GARCIA et al. 2012; SHALABY et al. 2014).

A idade mediana de infecção por Rotavírus foi 12 meses; por Norovírus, 12 meses e por *Cryptosporidium spp*, 24 meses, semelhante a Shrivastava et al. (2017) que observou uma predominância de Rotavírus em crianças menores de 2 anos e cryptosporidiose em maiores de 1 ano. Já Costa et al. (2017), em trabalho com crianças hospitalizadas em Manaus, mostrou ser a faixa etária mais acometida para Norovírus de 1 a 2 anos de idade. O *Cryptosporidium spp*. deixou de ser considerado apenas como um parasito oportunista, tendo-se mostrado como um dos principais causadores de diarreia moderada a grave, podendo levar a deficits no desenvolvimento físico e cognitivo e a um maior risco de morte em crianças de 12 a 23 meses (DABAS et al 2017; SARKAR et al. 2014).

Em estudo anterior, mostramos uma redução do número médio de crianças recrutadas de 50 para 13 com diarreia por mês (GURGEL et al. 2014). Além disso, informações do DATASUS (Brasil, 2016) mostram que a cobertura vacinal contra o Rotavírus nos anos de 2012, 2013 e 2014 foram de 89,7%, 98,91% e 94,90% respectivamente. Desse modo, fica clara a associação da presença de imunidade contra o Rotavírus e a consequente diminuição do número de casos que necessitem de hospitalização.

A vacina Rotarix® foi desenvolvida com o objetivo de controlar a cepa mais frequente naquele momento, a G1P[8]. Porém, diversos fatores como pressão seletiva e rearranjos tem feito com que outras cepas tenham emergido (VIZZI et al. 2017). Em meta-análise realizada por Santos et al (2016) na América Latina, uma das primeiras regiões onde a vacina foi adotada nos programas nacionais de imunização (16 entre 20 países), foram demonstrados os genótipos mais prevalentes nessa região antes e após a introdução da

vacina. Observou-se que a cepa mais prevalente após a vacinação é a G2P[4] (52,2%), seguido de G1P[8], indicando que a proteção da vacina é maior em cepas homotípicas do que heterotípicas. Também foi evidenciado que as vacinas RotaTeq™ e Rotarix™ apresentaram eficácia em proteção semelhante. São necessários estudos complementares para averiguar os genótipos de Rotavírus circulantes no estado de Sergipe.

Embora o presente estudo tenha incluído um período de tempo relativamente curto para capturar os efeitos da sazonalidade ou da eficácia da vacina, revelou-se a ocorrência de picos (46%) de diarreias pelos patógenos estudados no período do outono (abril e maio). Uma característica fundamental na epidemiologia do Rotavírus A é seu padrão marcadamente sazonal: em climas temperados a infecção ocorre nos meses mais frios e secos do ano (outono e inverno) e em climas tropicais as taxas tendem a ser igualmente distribuídas ao longo do ano, como na região do estudo, Nordeste do Brasil. O Norovírus tem predileção pelo inverno, enquanto o *Cryptosporidium spp.* está associado a meses chuvosos (LUCHS & TIMENETSKY 2016; BREUREC et al. 2016; ROBILOTTI et al. 2015).

Os Norovírus tiveram uma positividade de 49%, corroborando os achados de Santos et al (2017) que encontraram uma positividade de 19,2% em crianças hospitalizadas com diarreia de outubro de 2006 a janeiro de 2013, indicando aumento na proporção dos casos na mesma localidade. Jin et al. (2016) e Grant et al. (2017) também encontraram uma alta positividade para Norovírus: 19,4 % e 31,5%, respectivamente. Assim, o Norovírus está se tornando a principal causa de gastroenterites em países com alta cobertura vacinal para Rotavírus (AZCONA-GUTIÉRREZ et al. 2016).

Nossos resultados mostraram características semelhantes a outros estudos em relação às manifestações da doença. A gravidade dos sintomas varia de acordo com a característica do vírus e o hospedeiro (idade e estado nutricional principalmente), sendo uma das complicações mais frequentes das gastroenterites a desidratação. No entanto, vale ressaltar que o Norovírus é detectado com mais frequência na comunidade do que em estudos hospitalares, devendo-se ao fato de causar diarreia menos grave do que o Rotavírus e os pais tenderem a não procurar o serviço de pronto-atendimento. (LUCHS & TIMENETSKY 2016; SANTOS et al. 2017).

Não foi possível traçar sintomas específicos para a criptosporidiose, pois dentre os 4 positivos, haviam 2 com coinfeção de *Cryptosporidium spp.* e Norovírus e o tamanho da amostra foi muito reduzido para mostrar um resultado confiável.

É importante salientar que em 37% dos casos de crianças com gastroenterite aguda não foram identificados nenhum dos 3 patógenos estudados. Por ser uma alta frequência, outros agentes infecciosos merecem ser investigados.

Nosso estudo apresentou algumas limitações metodológicas, não sendo possível obter os dados epidemiológicos de todos os questionários dos participantes do estudo por perdas de seguimento, o que dificultou um estudo sobre a ocorrência de diarreia e seus fatores predisponentes.

Embora não seja o objetivo principal do estudo, um fator que chama a atenção, é que a maioria dos casos de diarreia associados às amostras de fezes positivas para um dos agentes estudados, 45,7% (26/57), foi tratada com antibióticos. Bucher et al. (2012) demonstram que a dificuldade no diagnóstico

preciso pode levar ao uso indevido de antibioticoterapia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o seu uso apenas para diarreia sanguinolenta, suspeita de cólera ou associação com sepse. O correto seria que fossem feitos tanto a suplementação de zinco, quanto o uso de solução de reidratação oral. No entanto, na prática, apenas 40% das crianças com diarreia recebem o tratamento recomendado, enquanto a antibioticoterapia é utilizada em excesso, resultando no surgimento de resistência.

Foi possível verificar a presença de Rotavírus, Norovírus e *Cryptosporidium spp.* nas fezes diarreicas das crianças atendidas no Hospital de Urgências de Sergipe, sendo o Norovírus agente causador mais frequente (49%), seguido de Rotavírus (10%) e *Cryptosporidium spp.* (4%). Rotavírus e Norovírus estiveram presentes em todos os meses do período estudado, porém *Cryptosporidium spp.* só foi observado em dois meses durante o outono.

A faixa etária mais acometida foi em menores de 24 meses, indicando uma maior vulnerabilidade desta faixa etária. Além disso, a maioria das crianças do presente estudo foi vacinada contra o Rotavírus, salientando a proteção conferida pela imunização.

REFERÊNCIAS

Azcona-Gutiérrez JM, de Lucio A, Hernández-de-Mingo M, García-García C, Soria-Blanco LM, Morales L, et al. 2017. Molecular diversity and frequency of the diarrheagenic enteric protozoan *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in a hospital setting in Northern Spain. *PLoS ONE* 12 (6): e0178575.

Breurec S, Vanel N, Bata P, Chartier L, Farra A, Favennec L, et al. 2016. Etiology and Epidemiology of Diarrhea in Hospitalized Children from Low Income Country: A Matched Case-Control Study in Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis* 10(1): e0004283.

Bucher A, Rivara G, Briceño D, Huicho L 2012. Uso de una prueba rápida de rotavirus en la prescripción de antibióticos en diarrea aguda pediátrica: un estudio observacional, aleatorizado y controlado. *Rev. gastroenterol.* 32(1): 11-15.

Costa STP, Fumian TM, Lima ICG, Siqueira JAM, Silva LD, Hernández JM, et al. 2017. High prevalence of norovirus in children with sporadic acute gastroenteritis in Manaus, Amazon Region, northern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 112(6): 391-395.

Dabas A, Shah D, Bhatnagar S, Lodha R 2017. Epidemiology of *Cryptosporidium* in Pediatric Diarrheal Illnesses. *Indian Pediatr* 54(4):299-309.

Fumian TM, da Silva Ribeiro de Andrade J, Leite JP, Miagostovich MP 2016. Norovirus Recombinant Strains Isolated from Gastroenteritis Outbreaks in Southern Brazil, 2004–2011. *PLoS One* 11(4): e0145391.

García SH, de Oca LM, Roque OC, Arencibia MAR, Hernández MAR 2012. La criptosporidiosis en niños hospitalizados. *Hospital Provincial Pediátrico "Pepe Portilla"*. *Rev Ciencias Médicas* 16(5): 104-116.

Grant LR, O'Brien KL, Weatherholtz RC, Reid R, Goklish N, Santosham M, et al. 2017. Norovirus and Sapovirus Epidemiology and Strain Characteristics among Navajo and Apache Infants. *PLoS ONE* 12(1): e0169491.

Gurgel RQ, Alvarez ADJ, Rodrigues A, Ribeiro RR, Dolabella SS, Da Mota NL, et al. 2014. Incidence of Rotavirus and Circulating Genotypes in Northeast Brazil during 7 Years of National Rotavirus Vaccination. *PLoS ONE* 9(10): e110217.

Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T 2013. 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* 172(6): 739-46.

Jin HI, Lee YM, Choi YJ, Jeong SJ 2016. Recent viral pathogen in acute gastroenteritis: a retrospective study at a tertiary hospital for 1 year. *Korean Journal of Pediatrics* 59(3): 120-125.

Kageyama T, Kojima S, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB et al. 2003. Broadly Reactive and Highly Sensitive Assay for Norwalk-Like Viruses Based on Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 41(4): 1548-57.

Kim A, Chang JY, Shin S, Yi H, Moon JS, Ko JS, Oh S 2017. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination. *J Korean Med Sci* 32(3):465-474.

Luchs A, Timenetsky M do CST 2016. Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. *Einstein* 14(2): 278-287.

Orrico-Sanchez A, López-Lacort M, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J 2017. Long-term impact of self-financed rotavirus vaccines on rotavirus-associated hospitalizations and costs in the Valencia Region, Spain. *BMC Infect Dis* 17 267.

Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, Haque R, Havt A et al. 2015. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health* 3(9): e564-75.

Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. 2015. Norovirus. *Clin Microbiol Rev* 28:134–164.

Santos VS, Gurgel RQ, Cavalcante SM, Kirby A, Café LP, Souto MJ et al. 2017. Acute norovirus gastroenteritis in children in a highly rotavirus-vaccinated population in Northeast Brazil. *J Clin Virol* 88: 33-38.

Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ 2016. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases Of Poverty* doi: 10.1186/s40249-016-0173-2.

Sarkar R, Tate JE, Ajampur SSR, Kattula D, John J, Ward HD, et al. 2014 Burden of Diarrhea, Hospitalization and Mortality Due to Cryptosporidial Infections in Indian Children. *PLoS Negl Trop Dis* 8(7): e3042.

Shalaby I, Gherbawy Y, Jamjoom M, Banaja A 2014. Prevalence and genotyping of *Cryptosporidium* in stool samples collected from children in Taif City (Saudi Arabia). *Tropical Biomedicine* 31(2): 215–224.

Shrivastava AK, Kumar S, Smith WA, Sahu PS 2017. Revisiting the global problem of cryptosporidiosis and recommendations. *Trop Parasitol* 7(1): 8-17.

Shrivastava AK, Kumar S, Mohakud NK, Suar M, Sahu PS 2017. Multiple etiologies of infectious diarrhea and concurrent infections in a pediatric outpatient-based screening study in Odisha, India. *Gut Pathogens* 9(1): 9-16.

UNICEF/WHO 2017. Levels & Trends in Child Mortality.

Vinje J 2015. Advances in Laboratory Methods for Detection and Typing of Norovirus. J Clin Microbiol 53(2): 373-381.

Vizzi E, Piñeros OA, Oropeza MD, Naranjo L, Suárez JA, Fernández R et al. 2017. Human rotavirus strains circulating in Venezuela after vaccine introduction: predominance of G2P[4] and reemergence of G1P[8]. Virol J 14(1): 58.

FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Frequência dos agentes etiológicos estudados

Patógenos intestinais	(n)	%
Norovírus	46	49
Rotavírus	9	10
<i>Cryptosporidium spp.</i>	4	4
Não identificado	35	37

Tabela 2: Frequência de idade das crianças atendidas com diarreia

Intervalo de idades	N	Percentual
0 — 24	49	60,5%
24 — 48	17	21,0%
> 48	15	18,5%
TOTAL	81	100%

Das 92 amostras analisadas, houve perda de 11 questionários por diversas razões, como o fato de os pais ou responsáveis deixarem de responder informações importantes para a pesquisa.

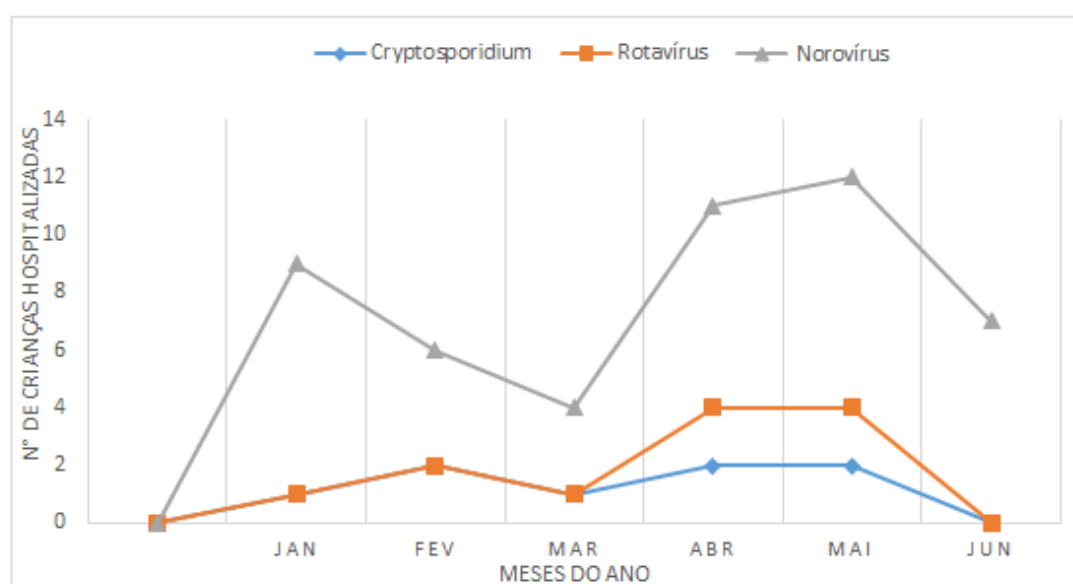


Figura 1: Distribuição mensal das infecções nas 57 crianças.

Tabela 3: Principais características das crianças que fizeram parte do estudo

	Positivo		Negativo	p-valor*
	Norovírus	Rotavírus		
	N (%)	N (%)	N (%)	
Sexo				
Masculino	24 (63,2)	6 (75)	17 (50)	0,343
Feminino	14 (36,8)	2 (25)	17 (50)	
Vacina Rotavírus	27 (93,1)	4 (100)	15 (68,2)	0,055
Cartão de vacinação	15 (62,5)	3 (50)	7 (43,8)	0,463
1º dose Rotavírus	15 (100)	3 (100)	4 (40)	0,001
2º dose Rotavírus	14 (93,3)	1 (50)	5 (50)	0,027
Sintomas				
Febre	26 (68,4)	6 (75)	29 (85,3)	0,243
Dor abdominal	17 (47,2)	1 (12,5)	17 (50)	0,167
Náuseas	12 (31,6)	0 (0)	7 (20,6)	0,148
Vômitos	28 (73,7)	7 (87,5)	21 (61,8)	0,329
Tipo de fezes				
Aquosa	25 (65,8)	6 (75)	21 (61,8)	0,032
Muco	4 (10,5)	2 (25)	0 (0)	
Pastosa	7 (18,4)	0 (0)	5 (14,7)	
Muco e Sangue	2 (5,3)	0 (0)	8 (23,5)	
Desidratação				
Leve	2 (5,7)	0 (0)	2 (5,9)	0,447
Moderado	31 (88,6)	7 (87,5)	32 (94,1)	
Grave	2 (5,7)	1 (12,5)	0 (0)	
Antimicrobiano	17 (65,4)	6 (85,7)	9 (50)	0,268
Idade				
0-24	25 (69,4)	5 (62,5)	17 (51,5)	0,275
24-48	5 (13,9)	3 (37,5)	8 (24,2)	
>48	6 (16,7)	0 (0)	8 (24,2)	
Temperatura				
<37,6° C	2 (20,0)	1 (33,3)	0 (0)	0,332
37,6-38,6° C	5 (50,0)	1 (33,3)	8 (80,0)	
>38,6° C	3 (30,0)	1 (33,3)	2 (20,0)	
Nº de vômitos 24H				
0	1 (4,2)	1 (14,3)	0 (0)	0,228
1-2	7 (29,2)	2 (28,6)	9 (56,3)	
>=3	16 (66,7)	4 (57,1)	7 (43,8)	
Dias de vômitos				
0	1 (3,4)	1 (12,5)	0 (0)	0,751
1	8 (27,6)	1 (12,5)	6 (30,0)	
2	8 (27,6)	2 (25,0)	7 (35,0)	
>=3	12 (41,4)	4 (50,0)	7 (35,0)	
Nº de evacuações 24H				
<3	11 (30,6)	4 (50,0)	8 (23,5)	0,471
4-5	8 (22,2)	2 (25,0)	6 (17,6)	
>5	17 (47,2)	2 (25,0)	20 (58,8)	
Dias de diarreia				
<2	2 (5,7)	0 (0)	3 (9,7)	0,110
2-4	14 (40,0)	7 (87,5)	18 (58,1)	
>4	19 (54,3)	1 (12,5)	10 (32,3)	

* Teste Exato de Fisher;

