

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA - IMIP  
MESTRADO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL**

**Infecção pelo rotavírus em crianças menores de cinco  
anos com diarreia atendidas em hospital pediátrico do  
Recife: frequência e fatores associados**

**Fernanda Maria Ulisses Montenegro**

Recife - 2005

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**FERNANDA MARIA ULISSES MONTENEGRO**

**INFECÇÃO PELO ROTAVÍRUS EM CRIANÇAS  
MENORES DE CINCO ANOS COM DIARRÉIA  
ATENDIDAS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DO  
RECIFE: FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

**Linha de pesquisa:** Doenças Infecciosas na Infância

Dissertação apresentada ao Colegiado do Mestrado em saúde Materno-Infantil do Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil

**Orientadora:** Ana Rodrigues Falbo

**Co-orientador:** Jailson de Barros Correia

Recife-2005

## **DEDICATÓRIA**

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Fernando e Silésia, que me deram a oportunidade de estudar e pelo exemplo de vida.

A minha querida filha Camila, razão e estímulo à minha vida.

Ao meu namorado Eraldo, pelo apoio, amor e compreensão.

## **AGRADECIMENTOS**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de crescimento.

A minha adorável orientadora Ana Falbo, pela disponibilidade sempre presente e pelos ensinamentos durante toda a pesquisa.

Ao meu co-orientador Jailson, pelo apoio, incentivo e disponibilidade presentes aqui e em Liverpool.

Ao Mestrado de Saúde Materno-Infantil do IMIP, na pessoa do seu coordenador, João Guilherme, pelo apoio e incentivo na evolução científica e profissional.

Aos professores do Mestrado que guiaram meus primeiros passos na iniciação científica.

Aos Professores Nigel Cunliffe, Osamu Nakagomi e Tony Hart, pela atenção e ensinamentos durante a minha visita ao Laboratório da Universidade de Liverpool – “thank you”!

A Wini Fred, técnica do Laboratório da Universidade de Liverpool, pelo carinho, atenção e disponibilidade nos ensinamentos do método ELISA.

A todos os meus colegas do mestrado – turma 10, pela amizade, companheirismo durante esses dois anos tão importantes para o nosso enriquecimento, especialmente, a Fátima Caminha pela disponibilização do freezer para o congelamento das amostras fecais e pela amizade iniciada.

A Regina Lúcia, pela ajuda fundamental na coleta dos dados.

Ao IMIP, representado por Dr Antônio Carlos Figueira, pela oportunidade disponibilizada para a realização da minha pesquisa.

Aos profissionais da Farmácia Hospitalar do IMIP, que nos possibilitaram a estocagem das amostras fecais.

Aos profissionais do Laboratório do IMIP.

As enfermeiras e auxiliares de enfermagem do setor de emergência, 3° e 4 ° HGP, sempre disponíveis.

A Odimeres, pela atenção e colaboração no decorrer do Mestrado.

A todas as crianças que, a despeito de uma realidade ainda um tanto cruel, renovam as nossas esperanças de dias melhores, pelo simples fato de existirem e fazerem tudo valer a pena!

É muito difícil agradecer a alguém sem cometer a injustiça de esquecer outros que também merecem a minha gratidão, portanto, meu muitíssimo obrigada a todos que estiveram presentes na realização desta pesquisa.



## **LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS**

## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ELISA</b>	Ensaio imunoenzimático
<b>IC95%</b>	Intervalo de confiança 95%
<b>IMIP</b>	Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira
<b>II</b>	Invaginação intestinal
<b>ME</b>	Microscopia eletrônica
<b>mEq/L</b>	Miliequivalentes por litro
<b>NCHS</b>	National Center of Health Statistics
<b>NSP</b>	Proteína não-estrutural, do inglês non-structural protein
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PAGE</b>	Eletroforese em gel de poliacrilamida
<b>PBS</b>	Solução salina tamponada em fosfato
<b>PCR</b>	Reação de polimerização em cadeia
<b>Q1</b>	Primeiro quartil
<b>Q3</b>	Terceiro quartil
<b>RMR</b>	Região Metropolitana do Recife
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucléico
<b>RP</b>	Razão de prevalência
<b>RRV-TV</b>	Rhesus-human reassortant tetravalent vaccine
<b>SM</b>	Salário-mínimo
<b>SRO</b>	Soro Reidratante Oral
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde

**TRO**      Terapia de Reidratação Oral

**VP**        Proteína viral, do inglês Viral protein

## **LISTA DE TABELAS E FIGURAS**

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo variáveis da condição sócio-demográfica. Recife, 2004-2005.	35
<b>Tabela 2</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo características das mães. Recife, 2004-2005.	36
<b>Tabela 3</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico. Recife, 2004-2005.	37
<b>Tabela 4</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo variáveis indicadoras do estado nutricional na admissão. Recife, 2004-2005.	39
<b>Tabela 5</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus. Recife, 2004-2005.	40
<b>Tabela 6</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, hospitalizadas no IMIP, segundo a presença do rotavírus na amostra fecal. Recife, 2004-2005.	41
<b>Tabela 7</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras da condição socio-demográfica. Recife, 2004-2005.	43
<b>Tabela 8</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico. Recife, 2004-2005.	45

	<b>Página</b>
<b>Tabela 9</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico. Recife, 2004-2005.	47
<b>Tabela 10</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e estado nutricional. Recife, 2004-2005.	48
<b>Tabela 11</b> Associação do tempo de permanência hospitalar com a infecção pelo rotavírus	49
<b>Tabela 12</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras da evolução clínica durante a hospitalização. Recife, 2004-2005.	51
<b>Tabela 13</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e o manejo terapêutico durante a hospitalização. Recife, 2004-2005.	52
<b>Tabela 14</b> Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e o manejo dietético durante a hospitalização. Recife, 2004-2005.	53
<b>Figura 1</b> Fluxograma de captação dos pacientes	28
<b>Figura 2</b> O princípio do Rotaclone®	30
<b>Figura 2</b> Microplaca do ELISA	30

**RESUMO**

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A doença diarréica na infância constitui um importante problema de saúde pública no Brasil. A infecção pelo rotavírus é a causa mais comum de diarréia grave em todo o mundo, sendo causa importante de mortalidade infantil nos países em desenvolvimento e responsável por custos elevados com assistência médica e internações em países desenvolvidos.

**OBJETIVOS:** Verificar a frequência do rotavírus na doença diarréica em crianças de zero a cinco anos atendidas na emergência do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP), descrevendo as condições sociodemográficas, biológicas e clínicas das crianças estudadas; bem como determinar a frequência de rotavírus nas amostras fecais das crianças hospitalizadas e a associação entre a infecção pelo rotavírus e as condições sociodemográficas, as variáveis biológicas e clínicas e a evolução dos casos hospitalizados.

**MÉTODOS:** Foi realizado um estudo tipo transversal, incluindo 330 crianças de zero a cinco anos de idade, com diarréia, atendidas no setor de emergência pediátrica do IMIP, entre maio de 2004 a abril de 2005. As características epidemiológicas e clínicas foram obtidas através de formulário padronizado. A identificação do rotavírus foi realizada pelo método ELISA. A análise estatística foi realizada com o programa Epi-Info 3.3.2, utilizando-se os testes qui-quadrado de associação e exato de Fisher, considerando-se o nível de significância de 5%.

**RESULTADOS:** O rotavírus foi identificado em 106 (32,1%) crianças com diarréia, sendo que 74 (69,8%) destas crianças foram hospitalizadas. Comparando-se os grupos com e sem rotavírus identificados nas fezes, verificou-se menor frequência de prematuridade ( $p=0,043$ ), baixo peso ao nascer ( $p=0,018$ ), desnutrição ( $p<0,050$ ), hiponatremia ( $p=0,004$ ), uso de fórmulas lácteas especiais ( $p=0,050$ ) no grupo rotavírus positivo. Já as variáveis água encanada ( $p=0,014$ ), filtro de água ( $p<0,001$ ), vômito ( $p<0,001$ ), diarréia aquosa ( $p<0,001$ ), diarréia de evolução aguda ( $p=0,001$ ), uso de venóclise ( $p=0,020$ ) ocorreram com maior frequência neste grupo de crianças. Apenas uma criança com rotavírus identificado nas fezes evoluiu para óbito.

**CONCLUSÕES:** Os achados do estudo confirmam o rotavírus como um importante agente associado a hospitalizações e diarréia clinicamente grave em crianças.

**PALAVRAS-CHAVE:** rotavírus, diarréia, frequência, hospitalização, gastroenterite.





## **ABSTRACT**

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Diarrhoeal disease in children is a significant public health issue in Brazil and infection due to rotavirus is the commonest cause of severe diarrhoea worldwide. In developing countries, rotavirus is an important cause of infant mortality, and in developed countries it is responsible for a high number of admissions and elevated costs with medical care.

**OBJECTIVES:** To investigate the frequency of rotavirus in children under the age of five years attending the emergency department of the Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) with diarrhoea; to describe the socio-economic, biological and clinical characteristics of the children, as well as to determine the frequency of hospitalization, and the association between rotavirus infection, socio-demographic, biological and clinical variables and evolution of hospitalized cases.

**METHODS:** In this cross-sectional study, 330 children under the age of five years attending the emergency department of IMIP with diarrhoea were included between May 2004 and April 2005. Clinical and epidemiological characteristics were recorded in a standardized questionnaire. The presence of rotavirus in faecal samples was ascertained by ELISA. Statistical analysis was performed in Epi-Info 3.3.2 and Chi square and Fisher's exact tests were used where appropriate. The level of significance was set to be of 5%.

**RESULTS:** Rotaviruses were detected in 106 (32.1%) of children with diarrhoea, of whom 74 (69.8%) were hospitalized. When groups with and without rotavirus were compared, lower frequencies of prematurity ( $p= 0,043$ ), low birth weight ( $p=0,018$ ), malnutrition ( $p<0,050$ ), hyponatremia ( $p= 0,004$ ) and use of milk formulas ( $p=0,050$ ) were found in the rotavirus positive group. However, presence of piped ( $p=0,014$ ) and filtered water ( $p<0,001$ ), vomiting ( $p<0,001$ ), watery ( $p<0,001$ ) and acute ( $p= 0,001$ ) diarrhoea and the need for intravenous fluids ( $p=0,020$ ) were more common in the rotavirus positive group. One rotavirus positive child died.

**CONCLUSIONS:** This study confirms rotavirus as an important agent associated with hospital admissions and clinically severe diarrhoea in children.

**KEYWORDS:** rotavirus, diarrhoea, frequency, hospitalization, gastroenteritis.

## **SUMÁRIO**

# SUMÁRIO

	<b>Página</b>
DEDICATÓRIA .....	i
AGRADECIMENTOS .....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	vi
LISTA DE TABELAS .....	ix
RESUMO .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Doença diarréica: magnitude do problema.....	1
1.2 Conceito e etiologia da doença diarréica.....	2
1.3 Diarréia por rotavírus.....	3
1.3.1 Aspectos epidemiológicos.....	3
1.3.2 Fisiopatologia.....	8
1.3.3 Estrutura viral.....	9
1.3.4 Quadro clínico .....	10
1.3.5 Diagnóstico.....	11
1.3.6 Tratamento .....	12
1.3.7 Prevenção.....	13
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
2.1 Objetivo Geral .....	16
2.2 Objetivos Específicos .....	16

	<b>Páginas</b>
3 MÉTODOS .....	18
3.1 Desenho do estudo.....	18
3.2 Local do estudo.....	18
3.3 Período do estudo .....	18
3.4 População do estudo .....	19
3.5 Amostragem .....	19
3.6 Tamanho amostral .....	19
3.7 Seleção dos sujeitos .....	20
3.7.1 Critérios de inclusão .....	20
3.7.2 Critérios de exclusão .....	20
3.8 Variáveis de análise .....	20
3.9 Definição de termos e variáveis .....	22
3.9.1 Variáveis indicadoras da condição sócio-demográfica .....	22
3.9.2 Variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico .....	23
3.9.3 Variáveis indicadoras da evolução durante a hospitalização .....	25
3.10 Coleta de dados .....	27
3.11 Acompanhamento dos pacientes .....	27
3.12 Fluxograma de captação dos pacientes .....	28
3.13 Instrumento de coleta .....	29
3.14 Padronização das técnicas .....	29
3.15 Processamento e análise dos dados .....	31
3.15.1 Processamento dos dados .....	31

	<b>Página</b>
3.15.2 Análise dos dados .....	31
3.16 Aspectos éticos.....	32
3.17 Limitações do estudo .....	32
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
4.1 Características das crianças.....	34
4.2 Frequência de identificação do rotavírus nas amostras fecais.....	40
4.3 Frequência de identificação do rotavírus nas amostras fecais das crianças hospitalizadas .....	41
4.4 Associação entre as variáveis indicadoras da condição sócio- demográfica e a identificação do rotavírus nas amostras fecais .....	42
4.5 Associação entre as variáveis biológicas e clínicas e a identificação do rotavírus nas amostras fecais .....	44
4.6 Associação entre a identificação do rotavírus nas amostras fecais e algumas variáveis indicadoras da evolução durante a hospitalização	49
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>67</b>
<b>7 RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>70</b>

## APÊNDICES

1. Termo de consentimento livre e esclarecido
2. Formulário
3. Planilhas

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Doença diarréica: magnitude do problema

A doença diarréica constitui um dos problemas de saúde mais graves que afeta a população infantil. Nos países em desenvolvimento, figura entre as cinco principais causas de morte em crianças menores de cinco anos.<sup>1</sup>

Estima-se que, em todo mundo, anualmente, ocorram 1,4 bilhões de episódios diarréicos, em crianças menores de cinco anos. Destes, 1,29 bilhões requerem cuidados domiciliares, 124 milhões requerem visitas hospitalares, 9 milhões necessitam de hospitalizações e 2,1 milhões de crianças morrem. Oitenta e cinco por cento destas mortes ocorrem em países pobres.<sup>2</sup>

Apesar do número total de mortes por diarréia permanecer inaceitavelmente alto, houve uma redução substancial nas décadas de 80 e 90. Em 1982, havia uma estimativa de 5 milhões de mortes ao ano e, em 1992, esta estimativa declinou para 3 milhões de mortes ao ano, declínio este atribuído, em grande parte, a campanhas mundiais de tratamento da doença diarréica com a terapia de reidratação oral (TRO).<sup>3,4</sup>

A exemplo do número de óbitos foi observado declínio no número de hospitalizações por diarréia em todo o mundo. Essa redução também foi atribuída ao advento da TRO, implantada desde 1980, através do Programa de Controle da Doença Diarréica da Organização Mundial de Saúde (OMS). Apesar deste fato, esta enfermidade ainda permanece como uma importante causa de hospitalização entre a população infantil.<sup>5,6</sup>



No Brasil, em 2002, a diarreia aguda foi responsável pela morte de 2.745 crianças menores de cinco anos de idade, sendo que os menores de um ano de idade responderam por quase 80,0% do total dessas mortes; a diarreia foi ainda responsável por 120 mil hospitalizações em menores de cinco anos, nos hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), neste mesmo ano. Nas regiões Norte e Nordeste, a doença diarreica figurava, junto com as broncopneumonias, como as principais causas de hospitalizações.<sup>7</sup>

No Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), em 2003, foram atendidas na emergência pediátrica cerca de 4800 crianças com diarreia, sendo 11,0% delas hospitalizadas. Em 2004, esse número foi ainda superior, atingindo cerca de 7900 consultas emergenciais, com 622 (7,8%) hospitalizações e 33 óbitos (5,3%).<sup>8</sup>

Apesar do registro de redução na morbi-mortalidade por doença diarreica no mundo, com o advento da TRO, esforços têm sido realizados na elaboração de vacinas eficazes contra enteropatógenos de relevância epidemiológica como o rotavírus, causa mais comum de diarreia grave em todo o mundo. O presente estudo avalia a participação do rotavírus na etiologia da diarreia no estado de Pernambuco, preenchendo uma importante lacuna no conhecimento, pois os dados locais, hospitalares ou comunitários, sobre a frequência e perfil epidemiológico da infecção pelo rotavírus, são escassos.

## **1.2 Conceito e etiologia da doença diarreica**

O episódio diarreico é definido pela presença de três ou mais evacuações de consistência diminuída ou, pelo menos, uma evacuação contendo sangue visível, durante

um período de 24 horas; caracteriza-se pelo início abrupto, curso potencialmente autolimitado e pelas perdas fecais anormais, principalmente, de água e eletrólitos. Quando se autolimita até 14 dias, é considerado como diarreia aguda; quando se prolonga por mais de 14 dias, como diarreia persistente.<sup>9,10</sup>

Vários agentes microbianos, como bactérias, vírus e parasitas podem estar envolvidos na etiologia da diarreia e, durante as últimas duas décadas, o conhecimento do espectro dos enteropatógenos que causam diarreia vem aumentando, principalmente, através da identificação de novos agentes virais, como os rotavírus, adenovírus entéricos, astrovírus, vírus norwalk.<sup>11,12</sup>

A infecção pelo rotavírus é uma das mais importantes causas de morbimortalidade relacionada à diarreia no mundo. É a causa mais freqüente de gastroenterite grave tanto em países em desenvolvimento, como em desenvolvidos.<sup>13</sup>

## **1.3 Diarreia por rotavírus**

### **1.3.1 Aspectos epidemiológicos**

O rotavírus foi primeiramente reconhecido como causa de diarreia aguda em crianças em 1973, na Austrália, quando partículas virais foram identificadas por microscopia eletrônica na mucosa duodenal de crianças hospitalizadas com gastroenterite aguda não bacteriana.<sup>14</sup>

O primeiro registro no Brasil foi feito por *Linhares e colaboradores*, em Belém, no Pará, em 1976, durante estudo-piloto envolvendo 25 crianças sob atendimento ambulatorial ou hospitalizadas com diarreia aguda.<sup>15</sup>

Estima-se que, no mundo, anualmente, em crianças menores de cinco anos, ocorram aproximadamente 111 milhões de episódios de diarreia por rotavírus necessitando de cuidados domiciliares; 25 milhões requerendo visitas hospitalares e dois milhões necessitando de hospitalização, com cerca de 440.000 mortes; a maior parte delas (82%) ocorrendo em países pobres. Em outras palavras, aos cinco anos de idade, quase todas as crianças terão um episódio de gastroenterite por rotavírus, uma em cada cinco receberá visita médica, uma em cada 65 será hospitalizada, e, aproximadamente, uma em cada 293 morrerá.<sup>2</sup>

Em países em desenvolvimento, as crianças adquirem infecção em idade precoce, com ocorrência ao longo de todo ano e parece ser causada por uma grande variedade de sorotipos de rotavírus. Além disso, co-infecção e co-morbidade são comuns, contribuindo para elevar a mortalidade. Em contraste, nos países desenvolvidos, a infecção raramente é fatal, mas apresenta um impacto econômico substancial, por conta dos custos ambulatoriais e hospitalares.<sup>13</sup>

Enquanto o rotavírus, geralmente, é responsável por menos de 10,0% dos casos de doença diarreica em lactentes atendidos no nível ambulatorial, 20,0% a 60,0% das hospitalizações por diarreia são relacionadas ao rotavírus.<sup>16</sup>

Segundo publicação realizada por *Linhares e Breese*, a maioria das investigações conduzidas na América Latina, em crianças abaixo de cinco anos de idade, em nível hospitalar ou ambulatorial, aponta para uma ampla variação nas taxas de prevalência,

podendo-se citar: Argentina 12,9 a 34,0%; Brasil 13,0 a 40%; Chile 11,4 a 40,0%; Costa Rica 45,3 a 60,0% e Venezuela 30,0 a 50,0%.<sup>17</sup>

Um artigo de revisão publicado por Linhares registra que vários estudos foram realizados, no Brasil, abrangendo as diferentes regiões, com base nos quais se determinaram taxas relativas à prevalência das diarreias por rotavírus entre crianças menores de seis anos. O contingente sob investigação era representado, em sua quase totalidade, por demanda ambulatorial ou hospitalar. A frequência de diarreia associada a rotavírus variou de 12,0% a 42,0%. Considerando-se as médias dos índices de positividade por região, ressalta-se o Norte com 36,5%; o Nordeste com 25,0%; o Centro-Oeste com 24,0%; o Sudeste com 22,0% e o Sul com 42,0%.<sup>18</sup>

Um inquérito nacional que envolveu nove estados brasileiros e o Distrito Federal, iniciado em 1984, reuniu aproximadamente 11.000 espécimes clínicos e resultou em prevalências que variaram de 13,0% a 20,0%, com expressiva parcela representada por pacientes sob consulta ambulatorial, sendo a prevalência em Pernambuco de 13,0%.<sup>19</sup>

Estudo realizado na região Norte do Brasil, de 1982 a 1986, envolvendo cerca de 80 crianças acompanhadas quinzenalmente, do nascimento aos três anos de idade observou uma ocorrência média 2,5 episódios diarreicos agudos por criança ao ano, dos quais, 10,0% foram associados ao rotavírus.<sup>20</sup>

Uma investigação prospectiva realizada de 1990 a 1992, conduzida também na Região Norte, envolvendo 466 crianças, durante período de dois anos de acompanhamento, registrou uma taxa anual de 0,2 caso de diarreia relacionada ao rotavírus, por criança.<sup>21</sup>

Nos Estados Unidos, o rotavírus foi o patógeno mais frequentemente identificado, sendo isolado em 16,5% dos casos de diarreia em crianças hospitalizadas no período de

1993 a 1995, observando-se um incremento na frequência de 13,3% em 1993 para 18,9% em 1995.<sup>22</sup> Na Inglaterra e País de Gales, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994 foram avaliadas, laboratorialmente, 75.059 amostras fecais de crianças hospitalizadas, com diarreia. Dessas crianças, 66.062 eram menores de cinco anos de idade, sendo o rotavírus identificado em 39,0% das amostras fecais analisadas.<sup>23</sup>

Estudo colaborativo prospectivo de 1997 a 1999, realizado em hospitais sentinelas na Argentina, Chile e Venezuela, em crianças menores de 36 meses, avaliando o impacto da doença na América Latina estima que, anualmente, o número de hospitalizações por infecção por rotavírus é cerca de 21.000, 8.000 e 31.000, respectivamente.<sup>13</sup>

No Peru, em crianças menores que cinco anos, a estimativa é que 1 em 1,6 crianças terá um episódio de diarreia por rotavírus. Por ano, ocorreriam 30.000 hospitalizações e 1600 mortes, com custo médico anual, em torno de 2,6 milhões de dólares.<sup>24</sup>

Na África, um percentual médio de 24,0% das crianças menores de cinco anos hospitalizadas com diarreia e 23,0% de pacientes ambulatoriais são infectados pelo rotavírus, com taxas de 13,0% a 55,0% e 7,0% a 40,0%, respectivamente.<sup>25</sup>

Dados oficiais revelam que, em 1997, ocorreram 254.949 hospitalizações por diarreia, no Brasil, envolvendo crianças em seu primeiro ano de vida. Admitindo-se que 34,0% destes se associam ao rotavírus, estima-se o registro de aproximadamente 88.000 hospitalizações no país associadas a esse enteropatógeno, na citada faixa etária. No tocante à mortalidade, a mesma fonte revela a ocorrência de 3.399 óbitos por diarreia de origem presumivelmente infecciosa. Admitindo-se a associação de 40,0% desses óbitos ao citado agente viral, bem como que as cifras oficiais, subestimadas refletem 80,0% da dimensão geral do agravo, o número de mortes seria de aproximadamente 1.700.<sup>18</sup>

As infecções por rotavírus de origem nosocomial ainda representam um aspecto pouco explorado no contexto dos estudos epidemiológicos nacionais. Um estudo desenvolvido por Gusmão e colaboradores, no norte do país, abrangendo 237 crianças admitidas em um hospital público, de 1992 a 1994, concluiu que aproximadamente 1/3 das gastroenterites agudas desenvolvidas no curso da internação se relacionava ao rotavírus.<sup>26</sup>

A faixa etária de maior incidência das infecções por rotavírus inclui crianças de seis a vinte e quatro meses, embora casos diarréicos sejam registrados com relativa frequência durante o primeiro semestre de vida nos países em desenvolvimento.<sup>16,25</sup>

Algumas investigações assinalam que a infecção neonatal por rotavírus, em geral assintomática, protege contra a doença grave na vigência de reinfecção.<sup>16</sup> Estudo realizado no México sugere que o grau de proteção aumenta com sucessivas infecções por rotavírus, sendo necessária a presença de duas infecções clínicas ou subclínicas para proteger contra episódios graves e três confeririam proteção contra a aquisição de diarreia causada por rotavírus.<sup>27</sup>

O rotavírus é frequentemente transmitido por via fecal-oral com relativa facilidade, considerando-se as altas concentrações de partículas excretadas na fase aguda da doença (cerca de um trilhão por mililitro), com dose infectante baixa (10 partículas), tendo sido também sugeridas outras formas de transmissão, como a via inalatória por meio de aerossóis. O vírus é altamente estável frente a agentes físicos e químicos.<sup>28</sup>

A sazonalidade da infecção pelo rotavírus nas regiões temperadas abrange um amplo período, iniciada no outono e estendida até a primavera (novembro a abril); nas regiões tropicais, entretanto, as infecções ocorrem durante todo o ano.<sup>29</sup>

A distribuição sazonal das gastroenterites por rotavírus no Brasil assume duas configurações distintas. O Centro-Oeste e o Sudeste/Sul brasileiros exibem um perfil sazonal definido, observando-se maior incidência nos meses mais secos (maio a setembro); em contrapartida, nos estados do Norte/Nordeste, tal sazonalidade não foi observada. Na Região Norte, o período de julho a setembro apresenta uma maior incidência, meses em que se registra menor precipitação pluviométrica.<sup>18</sup>

### **1.3.2 Fisiopatologia**

A fisiopatologia das infecções por rotavírus ainda não está bem definida. O jejuno representa o sítio principal de replicação. O vírus penetra e se multiplica nos enterócitos do topo das vilosidades que são destruídos e eliminados para o lúmen intestinal. São substituídos por células imaturas que vêm das criptas, ainda inaptas para a produção de dissacaridases, comprometendo a absorção dos dissacarídeos e de outros nutrientes, mas bastante ativas na secreção de água e eletrólitos. O acúmulo de dissacarídeos no lúmen intestinal, por conseguinte, precipitaria quadro diarréico de natureza essencialmente osmótica.<sup>28,30</sup>

Recentes experimentos utilizando modelos murinos, entretanto, demonstraram que a proteína viral NSP4 apresenta caráter enterotoxigênico, induzindo fenômenos secretórios que culminam com a diarreia.<sup>28</sup>

### 1.3.3 Estrutura viral

Os rotavírus pertencem à família *Reoviridae*, constituindo um gênero único. Contêm um genoma com RNA de dupla cadeia, dotado de onze segmentos distintos que regulam a síntese de proteínas virais, cinco delas denominadas não-estruturais – NSP1, NSP2, NSP3, NSP4 e NSP5 e seis designadas estruturais – VP1-VP4, VP6 e VP7, sendo VP1, VP2 e VP3 componentes do core viral. VP6 constitui o capsídeo interno e VP4 e VP7 formam a camada protéica externa. O determinante antigênico VP6 define a classificação em sete grupos (A a G). Os rotavírus dos grupos A a C infectam humanos, sendo os do grupo A implicados como os de maior importância epidemiológica.<sup>31</sup>

A especificidade da neutralização das proteínas VP7 e VP4 permitiu o estabelecimento de um sistema binário de classificação. O sorotipo VP7 é designado como sorotipo G (porque VP7 é uma glicoproteína), enquanto o sorotipo VP4 é designado como sorotipo P (porque VP4 é sensível à protease). Têm sido estabelecidos 14 sorotipos G, dez dos quais têm sido descritos em infecções humanas (G1-G6, G8-G10 e G12). Vinte e três genótipos P têm sido descritos, dez dos quais em humanos (P[3]-P[6], P[8]-P[11], P[14] e P[19]).<sup>31</sup>

Os sorotipos G1-G4 são reconhecidos como de importância epidemiológica universal<sup>31</sup>. Nos países em desenvolvimento, outros sorotipos G destacam-se como G5, G6, G8, G9 e G10.<sup>32-36</sup>

Baseando-se no sistema binário acima descrito, a maioria dos isolamentos do rotavírus em crianças com diarreia recai em quatro grupos: P[8] G1, P[4] G2, P[8] G3 e P[8] G4.<sup>31</sup>



### 1.3.4 Quadro clínico

A apresentação clínica da infecção pelo rotavírus pode variar desde as formas assintomáticas, subclínicas até o quadro clínico clássico, que é caracterizado, após período de incubação de 24-48 horas, por início abrupto com vômitos, em mais da metade dos casos, seguidos de febre alta e diarreia profusa. Instala-se, com frequência, a desidratação do tipo isotônica, considerada como principal causa determinante de óbito por esses agentes entre crianças no seu primeiro ano de vida. A diarreia apresenta características explosivas, com alta frequência de evacuações, com evolução média de cinco a oito dias, podendo tornar-se protraída em lactentes jovens e desnutridos graves.<sup>28</sup>

No Brasil, denota-se a maior expressão clínica dos episódios de diarreia relacionados aos rotavírus se comparados àqueles por outros patógenos, tanto na comunidade, como no âmbito hospitalar, registrando-se os achados de *Linhares* e colaboradores indicando uma maior frequência de evacuações líquidas, vômitos, náuseas, cólicas abdominais e febre em crianças infectadas pelos citados vírus na comunidade.<sup>20</sup> Nos hospitais, os parâmetros clínicos: febre, vômitos e desidratação prevaleceram amplamente nas diarreias associadas aos rotavírus, com base em análise realizada por *Gusmão* e colaboradores, em Belém, Pará.<sup>26</sup>

O espectro clínico da infecção pelo rotavírus pode ser influenciado pelo sorotipo envolvido, faixa etária e imunidade do hospedeiro. Estudos têm confirmado a gravidade da diarreia por rotavírus, quando comparada com a de outros enteropatógenos, como demonstrado por *Linhares et al*, que registraram uma maior frequência de febre e do número de evacuações no grupo relacionado aos rotavírus.<sup>21</sup>

### 1.3.5 Diagnóstico

Os métodos diagnósticos envolvem a detecção do vírus, dos antígenos virais e a resposta sorológica à infecção.<sup>37</sup>

Os métodos de detecção incluem a microscopia eletrônica (ME) considerada método de referência, com sensibilidade de 70-90,0% e especificidade de 100%, uma vez que identifica a morfologia típica do rotavírus. Tem a vantagem de ser uma técnica, na qual outros enteropatógenos virais podem também ser detectados, mas com menor sensibilidade que a reação de polimerização em cadeia (PCR). Por outro lado, destacam-se o custo do equipamento necessário e a tecnologia relacionada como fatores limitantes da aplicação deste método na prática diária. Pode-se aprimorar a sensibilidade deste método, com a imunomicroscopia eletrônica, através da adição prévia de anticorpos hiperimunes à preparação que permite a identificação dos sorotipos e dos rotavírus atípicos não pertencentes ao grupo A.<sup>38,39</sup>

Os outros testes são patógenos específicos, detectando apenas o rotavírus. Podem ser divididos naqueles que detectam antígenos do rotavírus e aqueles que detectam o genoma viral.<sup>37</sup>

Os testes que detectam antígenos são, usualmente, o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a aglutinação em partículas de látex. O ELISA utiliza anticorpos que reagem com epitopos da proteína viral VP6, presente no rotavírus do grupo A, e possui uma sensibilidade superior a 90,0%.<sup>37</sup> Estudo realizado por *Arens et al*, comparando três diferentes *kits* laboratoriais ELISA (Rotavírus EIA; International diagnostic Laboratories; Pathfinder Kallestad Laboratories e Rotaclone, Cambridge Bioscience) com a eletroforese

em gel de poliacrilamida (PAGE), verificou taxas de especificidade e sensibilidade de: 91,0% e 100,0% para PAGE; 96,0% e 97,0% para EIA; 100,0% e 94,0% para Pathfinder e 96% e 97% para Rotaclone, respectivamente.<sup>39</sup>

A aglutinação em látex é um recurso prático, de baixo custo, que pode ser realizado mais rapidamente que ME e ELISA. Estudo realizado por Altindis *et al*, comparando a aglutinação em látex e o ELISA com a PAGE, como teste de referência, evidenciou uma sensibilidade de 93,75% e 94,96%, respectivamente.<sup>40</sup>

O rotavírus é excretado em grande quantidade durante a infecção aguda, sendo possível a detecção do genoma pela extração do RNA, com a utilização da eletroforese em gel de poliacrilamida, um procedimento diagnóstico com sensibilidade e especificidade elevadas que possibilita a detecção de perfis genômicos, útil em estudos epidemiológicos por permitirem identificação de perfis específicos.<sup>38</sup>

A reação de polimerização em cadeia (PCR) é a técnica mais sensível e específica, tendo como fundamento a amplificação de fragmentos do gene que codifica a VP7, para genotipagem G e do gene que codifica VP4, para genotipagem P.<sup>37</sup>

Esses métodos são úteis como ferramentas epidemiológicas e para estudos de elaboração de vacinas.<sup>38</sup>

### **1.3.6 Tratamento**

O principal objetivo do tratamento na infecção pelo rotavírus é a reposição das perdas provocadas pelos vômitos e diarreia, com soluções contendo concentrações adequadas de água e eletrólitos. Nos casos graves, indica-se hidratação parenteral.<sup>28</sup>

A utilização de antibióticos é bastante discutida na criança com doença diarreica, uma vez que, na maior parte das vezes, não é isolado um patógeno bacteriano nas fezes, os antibióticos podem prolongar o estado de portador e há pouca evidência que eles influenciem na história natural da doença, dentre outros fatores.<sup>30</sup> A Organização Mundial de Saúde recomenda a sua utilização em casos específicos, como: na disseminação do processo infeccioso (sepsis); em recém-nascidos; imunodeprimidos; na disenteria grave por *Shigella*, bem como nos casos de cólera.<sup>9,41</sup>

Os sintomáticos estão contra-indicados. O manejo dietético tem relevante importância, objetivando-se preservar o estado nutricional, impedindo a ocorrência da desnutrição ou seu agravamento. Recomenda-se a manutenção do aleitamento materno e, no caso de dieta mista, a dieta habitual, corrigindo-se os erros alimentares. Na vigência de sinais e sintomas de intolerância à lactose, que podem acompanhar o curso clínico, estendendo os sintomas por 10 a 14 dias após o início da infecção, recomendam-se fórmulas lácteas isentas de lactose.<sup>9,28,30</sup>

### **1.3.7 Prevenção**

Ao contrário das diarreias por outras etiologias, medidas como a ampliação do acesso a água potável e saneamento básico têm impacto pouco expressivo na morbidade associada ao rotavírus, já que as taxas de incidência desta infecção nos países desenvolvidos são comparáveis às taxas dos países pobres em recursos. O efetivo controle das gastroenterites por rotavírus, portanto, condiciona-se ao advento de uma vacina eficaz para uso corrente ao longo do primeiro semestre de vida.<sup>42</sup>

Em agosto de 1998, foi licenciada nos Estados Unidos e implementada no Programa de imunizações a primeira vacina para uso humano, de origem símio-humana, a RRV-TV, (do inglês Rhesus-human reassortant tetravalent vaccine), designada comercialmente por *Rotashield*, uma vacina de Rotavírus, extensamente testada nos Estados Unidos, na Europa e na América Latina. Entre junho e julho de 1999, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos determinou a suspensão do uso da RRV-TV em território americano, com base em relatos sobre a ocorrência de intussuscepção em 15 crianças vacinadas. Em outubro de 1999, foi cancelada sua recomendação, devido à sua associação com intussuscepção.<sup>42,43,44</sup>

Recentemente, existem duas novas vacinas em estágio avançado de desenvolvimento, uma delas já licenciada para uso no México e no Brasil, constituída por cepa humana monovalente G1 P8 (*Rotarix*, GlaxoSmithKline), com administração oral, em duas doses, no segundo e quarto mês de vida.<sup>13</sup>

Estudo conduzido no Brasil evidenciou que a vacina é bem tolerada e, após duas doses, 61,0-91,0% das crianças vacinadas desenvolveram anticorpos imunoglobulina A rotavírus específicos. Na América Latina (Brasil, México e Venezuela), a estimativa da eficácia da vacina contra episódios graves de gastroenterite por rotavírus foi de 86,0% (IC 95% 63,0-96,0%) e contra qualquer gravidade foi maior que 70,0% (IC95% 46,0-84,0%). A eficácia contra doença grave pelo tipo G1 foi de 74,0%, semelhante à eficácia contra doença grave causada por não-G1 (73,0%).<sup>45</sup>

A segunda vacina proposta (*RotaTeq*, Merck) é composta por cepa pentavalente humana-bovina (G1,G2,G3,G4, P[8]). Administrada por via oral, em três doses, iniciando na idade de dois meses, com intervalo de um ou dois meses entre as doses. Estudos clínicos

de triagem têm sugerido que essa vacina é bem tolerada, com eficácia em torno de 75,0% a 100,0%.<sup>13</sup>

O estudo da participação do rotavírus na etiologia da diarreia no estado de Pernambuco não só preencheria uma importante lacuna no conhecimento, pois os dados locais, hospitalares ou comunitários, sobre a frequência e perfil epidemiológico da infecção pelo rotavírus, são escassos. Além disso, traria contribuição para um melhor manejo clínico dos casos e conseqüente diminuição da morbimortalidade pela doença diarreica, como também na definição de intervenções preventivas como o desenvolvimento de vacinas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral:**

-Verificar a frequência do rotavírus na doença diarréica e fatores associados à sua infecção em crianças menores de cinco anos atendidas no setor de emergência do IMIP.

### **2.2 Objetivos específicos:**

Em crianças menores de cinco anos com diarréia atendidas no setor de emergência do IMIP:

- 1) Verificar a frequência de identificação do rotavírus nas amostras fecais;
- 2) Determinar a frequência de identificação do rotavírus nas amostras fecais das crianças hospitalizadas;
- 3) Determinar a associação entre as variáveis indicadoras da condição sócio-demográfica (renda familiar *per capita*, local de moradia, saneamento da moradia - fornecimento de água, recolhimento de dejetos e do lixo, presença de filtro de água - presença de eletricidade na moradia) e a identificação do rotavírus nas amostras fecais;
- 4) Determinar a associação entre as variáveis biológicas e clínicas (idade, sexo, prematuridade, peso ao nascer, aleitamento materno, estado vacinal, morbidade e hospitalização nos seis meses anteriores ao atendimento atual, estado nutricional, estado

de hidratação, presença de febre e vômitos, tipo de diarreia, duração do episódio diarréico) e a identificação do rotavírus nas amostras fecais;

5) Determinar a associação entre a identificação do rotavírus nas amostras fecais e a evolução durante a hospitalização, em relação ao tempo de internamento, aos episódios de desidratação, episódios de distúrbios metabólicos, à presença de infecção hospitalar, ao manejo terapêutico, manejo dietético e à evolução para alta ou óbito.



## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo**

Numa primeira etapa, foi realizado um estudo transversal no qual um grupo de crianças com diarreia foi avaliado, em um período definido de tempo. As aferições foram realizadas em um único momento para todos os participantes do estudo. A avaliação da evolução durante a hospitalização implicou em um período de observação e realização de novas aferições, constituindo assim, nesta segunda etapa do estudo, um delineamento longitudinal.<sup>46, 47, 48</sup>

### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, situado na Região Metropolitana do Recife (RMR), no estado de Pernambuco.

Como centro de referência do SUS de Pernambuco, para atendimento a doenças de alta complexidade, o IMIP atende rotineiramente às crianças dos municípios de todo o estado e estados vizinhos, com demanda espontânea e referenciada.

O setor de Emergência Pediátrica assiste uma média de 5.000 crianças/mês. A diarreia é o motivo da consulta em aproximadamente 400 dessas crianças, sendo 44 hospitalizadas.

### **3.3 Período do estudo**

Este estudo foi realizado no período de maio de 2004 a abril de 2005.

### 3.4 População do estudo

Foi composta por crianças menores de cinco anos de idade, assistidas pelo SUS e atendidas no setor de emergência do IMIP, apresentando diarreia de etiologia presumivelmente infecciosa. Essas crianças, em sua maioria, são procedentes da Região Metropolitana do Recife (70,0%) e do interior do estado (30,0%), pertencentes a famílias de baixa renda.<sup>49, 50</sup>

### 3.5 Amostragem

Obteve-se uma amostra de conveniência, selecionando-se as crianças que procuraram o serviço pediátrico na emergência do IMIP, desde que preenchessem os critérios de inclusão.

### 3.6 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando-se STATCALC, MÓDULO DO EPI INFO 6.0 como indicado para estudos de inquérito populacional. Tomando como parâmetro a média da prevalência da infecção pelo rotavírus no Brasil, cujo valor é 27,0%, com um nível de confiança de 95%, precisão de 5%, o número encontrado foi de 303. Acrescentando mais 10% ao número encontrado, para compensar eventuais perdas, o número total ficou em 333.

O Cálculo do tamanho amostral utilizou a seguinte fórmula:

$$n = N z^2 P (1-p) / d^2 (N-1) + z^2 P (1-p)$$

n: Tamanho da amostra

z: Valor z correspondente ao intervalo de confiança

d: Precisão absoluta

p: Proporção esperada na população

N efetivo:  $n^*$  efetivo do desenho

### **3.7 Seleção dos sujeitos**

#### 3.7.1 Critérios de inclusão

- Crianças menores de cinco anos;
- Atendimento no serviço de emergência do IMIP;
- Presença de diarreia.

#### 3.7.2 Critério de exclusão

- Crianças que apresentaram parada cardiorrespiratória à admissão.

### **3.8 Variáveis de análise**

PRIMEIRA ETAPA: incluiu todas as crianças selecionadas na emergência, sendo a variável dependente a presença de diarreia e as independentes foram agrupadas em dois grupos:

#### **1) Variáveis indicadoras da condição sociodemográfica:**

- Renda familiar *per capita*
- Local de moradia
- Saneamento da moradia (fornecimento de água, recolhimento de dejetos e do lixo, presença de filtro de água).
- Presença de eletricidade na moradia

- Escolaridade da mãe
- Idade da mãe
- Paridade da mãe
- Situação de emprego materno

## **2) Variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico:**

- Idade
- Sexo
- Prematuridade
- Peso ao nascer
- Duração do aleitamento materno
- Estado vacinal
- Morbidade e hospitalização nos seis meses anteriores ao atendimento atual
- Estado nutricional
- Estado de hidratação
- Presença de febre e vômitos
- Tipo de diarreia
- Duração do episódio diarreico

SEGUNDA ETAPA: incluiu as crianças selecionadas no setor de emergência e que foram hospitalizadas, sendo a variável dependente a evolução e a independente, diarreia por rotavírus.

**Variáveis indicadoras da evolução durante a hospitalização:**

- Tempo de internamento,
- Episódios de desidratação,
- Episódios de distúrbios metabólicos,
- Infecção hospitalar
- Manejo dietético
- Manejo terapêutico
- Evolução para alta ou óbito.

**3.9 Definição de termos e variáveis**

**Diarréia:** a presença de três ou mais evacuações de consistência diminuída ou a presença de pelo menos uma evacuação com presença de sangue visível, durante período de 24 horas.

**Infecção pelo rotavírus:** detecção de antígenos do rotavírus, na amostra fecal, através de técnicas de imunoensaio enzimático, pelo kit Rotaclone®.

**3.9.1 Variáveis indicadoras da condição sócio-demográfica:**

**Renda *per capita* mensal familiar:** variável numérica contínua. Calculada com base no salário mínimo (SM) vigente no momento da coleta de dados e dividida pelo número de habitantes no domicílio. Categorizada para análise em menor ou igual a meio salário mínimo *per capita* e maior que meio salário mínimo *per capita*.

**Local da moradia:** variável categórica nominal. Definida por macroregião do estado: Região Metropolitana do Recife, Zona da Mata, Agreste, Sertão, São Francisco ou outro estado;

**Condição de saneamento da moradia:** variável categórica nominal dicotômica tipo sim/não. Avaliada pelo fornecimento de água, presença de fossa ou esgotamento sanitário, recolhimento formal do lixo e presença de filtro de água no domicílio;

**Eletricidade:** variável categórica nominal dicotômica tipo sim/não. Avaliada pela presença de eletricidade no domicílio.

**Escolaridade da mãe:** variável numérica discreta. Avaliada em anos de estudo em escola pública e/ou privada. Categorizada para análise como de zero a sete anos e a partir de oito anos de estudos concluídos e aprovados;

**Idade da mãe:** variável numérica contínua. Avaliada em anos; recodificada para análise como menor ou igual a 19 anos, 20 a 30 anos e acima de 30 anos;

**Paridade da mãe:** variável numérica discreta. Avaliada pelo número de filhos tidos, incluindo natimortos e excluindo abortamentos. Categorizada em de 1 a 4 filhos e maior ou igual a 4 filhos;

**Situação de emprego materno:** variável categórica nominal. (se estiveram com trabalho e remuneração regulares com ou sem carteira assinada)

### 3.9.2 Variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico:

**Idade da criança:** variável numérica contínua. Informação baseada na certidão de nascimento ou na informação da mãe ou responsável. Categorizada para análise em menor ou igual a 12 meses e maior que 12 meses;

**Sexo:** variável categórica nominal dicotômica.

**Prematuridade:** variável categórica nominal dicotômica. Definida como o nascimento antes da 37<sup>a</sup> semana de gestação. Informação baseada no resumo da alta da maternidade ou na informação da mãe ou responsável;

**Peso ao nascer:** variável numérica contínua. Avaliado em gramas. Informação baseada no resumo da alta da maternidade ou na informação da mãe ou responsável. Categorizada para análise em  $<2.500\text{g}$  e  $\geq 2.500\text{g}$ .

**Duração do aleitamento materno:** variável numérica discreta. Definida pelo período em que recebeu leite materno sendo este exclusivo ou não. Categorizada em até 3 meses e maior ou igual a 3 meses;

**Estado vacinal:** variável categórica nominal. Avaliado pelas vacinas recebidas pela criança, de acordo com a faixa etária e recomendações do Ministério da Saúde, até o momento da coleta dos dados, conferindo-se pelo cartão de vacinas;

**Morbidade e hospitalização nos seis meses anteriores ao atendimento atual:** variável categórica nominal - doenças relatadas pela mãe (diarréia, pneumonia, infecção urinária, outras e episódios de hospitalizações nesse período);

**Estado nutricional:** avaliado no momento do atendimento utilizando os parâmetros peso/altura, altura/idade e peso/idade, tendo como referência o National Center of Health Statistics (NCHS, 2000) e/ou presença de edema simétrico envolvendo no mínimo os pés, sendo este de etiologia presumivelmente carencial. Categorizada para análise em eutrófico e desnutrido, considerando-se o ponto de corte de -2 escore Z para a classificação em desnutrido;

**Estado de hidratação:** variável categórica ordinal. Quantificado em graus e avaliado pelos dados clínicos observados pelo pediatra plantonista da emergência. Categorizada para análise em hidratado e desidratado.

**Presença de febre:** variável categórica nominal dicotômica tipo sim/não. Definida como temperatura axilar maior que 38° C ou referida pela mãe.

**Vômitos:** variável categórica nominal dicotômica tipo sim/não;

**Tipo de diarreia:** variável categórica nominal dicotômica. Classificada em aquosa - sem sangue visível nas fezes e disenteria - com sangue visível nas fezes;

**Duração do episódio diarreico:** variável numérica discreta. Avaliado pelo número de dias desde o início do processo diarreico até o momento do primeiro atendimento no setor de emergência, para as crianças liberadas pra casa e, para as crianças hospitalizadas, avaliado pelo número de dias desde o início do processo diarreico até o dia em que passaram a apresentar menos de três evacuações de consistência diminuída e nenhuma evacuação com sangue visível.

### 3.9.3 Variáveis indicadoras da evolução durante a hospitalização

**Duração do internamento:** variável numérica discreta. Avaliado em número de dias desde a admissão até a alta, óbito ou transferência. Categorizada para análise em até uma semana ou maior que uma semana;

**Episódios de desidratação:** variável numérica discreta. Avaliado pelo número de episódios de desidratação ocorridos durante a hospitalização. Categorizada para análise em até um episódio ou mais de um episódio;



**Episódios de distúrbios metabólicos:** variável categórica nominal dicotômica tipo sim/não. Avaliado pela presença de episódios de distúrbios metabólicos - acidose, hipocalemia, hiponatremia, ocorridos durante a hospitalização.

Hipocalemia grave foi considerada quando o potássio sérico foi menor do que 2,5 mEq/L; hiponatremia foi considerada quando o sódio sérico foi menor do que 135 mEq/L e acidose metabólica quando reserva alcalina sérica ou bicarbonato de sódio avaliado pela gasimetria foi menor do que 15 mEq/L.

**Infecção hospitalar:** variável categórica nominal dicotômica. Definida como a presença de distúrbios e/ou aparecimento de foco infeccioso com repercussão sistêmica grave – pulmonar, gastrointestinal, cutâneo, sistema nervoso, etc – alterações estas que não estavam presentes à admissão, surgindo após 48 horas do ingresso hospitalar ou que, uma vez presentes à admissão, já haviam sido superadas com tratamento e reapareceram.

**Manejo dietético:** variável categórica nominal dicotômica. Avaliada pelo uso de fórmulas lácteas. Categorizada em sim, na presença do uso de fórmulas lácteas especiais (soja, hidrolizado protéico, sem lactose e F75) e não, na presença de leite modificado, aleitamento materno ou dieta livre;

**Manejo terapêutico:** variável categórica nominal dicotômica tipo sim/não. Avaliado pela utilização de antimicrobianos, sais de reidratação oral (SRO) e drogas sintomáticas (anti-emética, analgésica e anti-térmica).

**Evolução:** variável nominal policotômica. Categorizada em alta, óbito ou transferência.

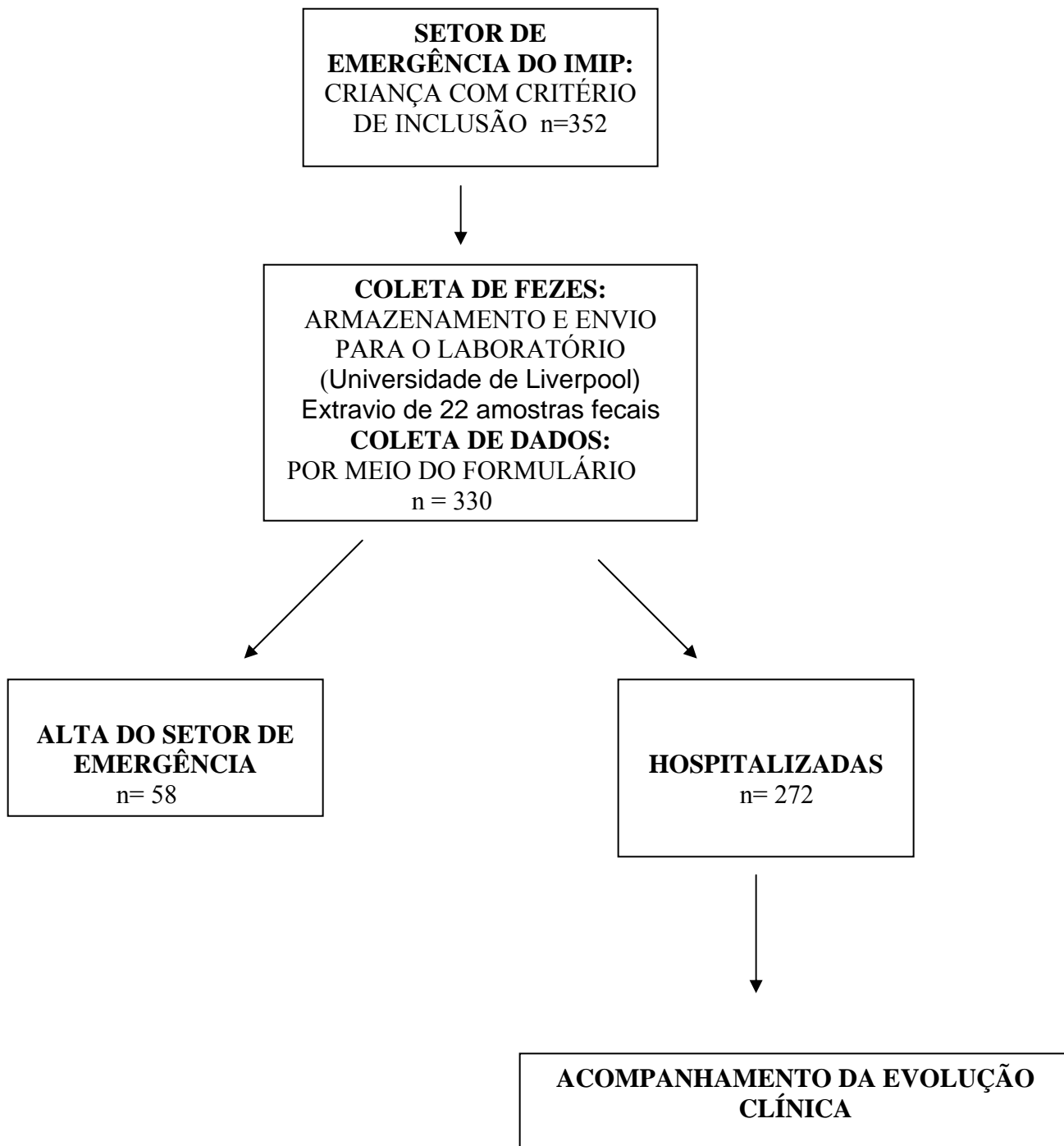
### **3.10 Coleta de dados**

Os pacientes foram atendidos pelo pediatra plantonista, no setor de emergência pediátrica do IMIP, e encaminhados para seleção pela pesquisadora ou auxiliar de pesquisa, de segunda-feira a sexta-feira, durante o período da tarde, das 14:00 às 17:00 horas. Os pais ou responsáveis foram informados sobre o estudo e após concordarem em participar do mesmo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1). Em seguida, foi aplicado o formulário padronizado (APÊNDICE 2) elaborado conforme as variáveis do estudo, seguido da coleta de amostra de fezes recém-emitidas das crianças. A coleta foi realizada através de saco coletor ou com auxílio de uma espátula a partir das fraldas das crianças participantes. Posteriormente, as fezes foram acondicionadas em reservatórios de plástico impermeáveis devidamente identificados e armazenados em *freezer*, a temperatura - 20° C. Ao término da coleta do número total de amostras, estas foram transportadas, via aérea, de acordo com as normas técnicas nacionais e internacionais da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para o transporte de material biológico, e analisadas pela pesquisadora, que recebeu treinamento técnico no Laboratório da Universidade de Liverpool, Reino Unido.

### **3.11 Acompanhamento dos pacientes**

O acompanhamento dos pacientes hospitalizados foi realizado, pela pesquisadora e auxiliar de pesquisa, através da observação das anotações do médico assistente, nos prontuários, preenchendo-se uma planilha (APÊNDICE 3) diariamente até a alta, óbito ou transferência.

### 3.12 Fluxograma de captação dos pacientes

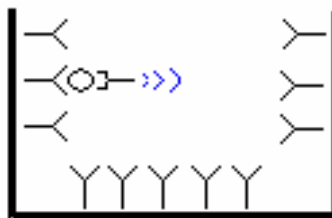


### **3.13 Instrumento de coleta**

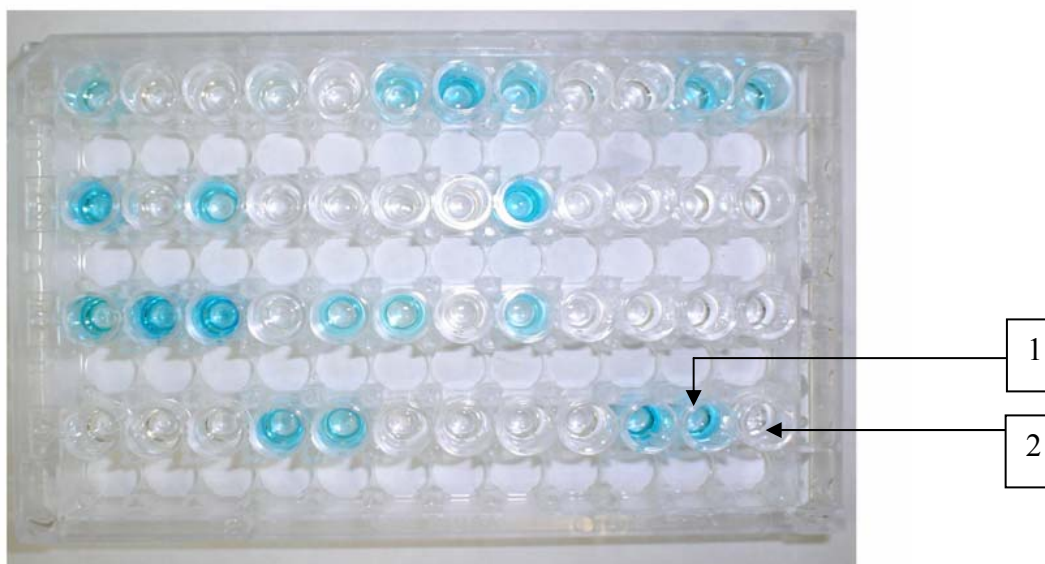
Para coleta dos dados foi utilizado um formulário padrão, pré-codificado para entrada de dados no computador (APÊNDICE 2), dirigido aos pais ou responsáveis que se encontravam acompanhando a criança.

### **3.14 Padronização das técnicas**

Inicialmente, as amostras fecais foram suspensas a 10,0% em solução salina tamponada em fosfato (PBS, pH 7,2) e posteriormente testadas para a presença de rotavírus, através de técnicas de imunoenensaio enzimático, através do kit Rotaclone®, que tem como princípio a utilização de anticorpos monoclonais para detecção de antígenos do rotavírus, em um ensaio enzimático de fase sólida tipo sanduíche. A superfície das placas de microtitulação é revestida com um anticorpo monoclonal dirigido contra o produto do sexto gene viral (VP6), que representa o antígeno viral grupo específico comum a todos os rotavírus humanos conhecidos. O antígeno VP6 presente na amostra fecal liga-se inicialmente ao anticorpo monoclonal que reveste a placa (fase sólida). Este antígeno vai ligar-se também a um segundo anticorpo anti-rotavírus conjugado a uma enzima. Após a lavagem para retirada de excedente e de anticorpos não ligados, adicionam-se substâncias que reagem com a enzima ligada ao segundo anticorpo, obtendo-se uma coloração azul, cuja intensidade é proporcional à concentração de antígenos do rotavírus na amostra fecal (Figuras 2 e 3).



**Figura 2.** O princípio do rotacclone®: o antígeno VP6 ligando-se ao anticorpo monoclonal e a um segundo anticorpo, com a emissão de coloração azul, indicando positividade do teste.



**Figura 3.** Microplaca do ELISA para rotavírus (rotacclone®) mostrando resultados positivos em azul, assim como controles positivo (1) e negativo (2).

### 3.15 Processamento e análise dos dados

#### 3.15.1 Processamento dos dados

A partir do levantamento das informações nos formulários pré-codificados, estes foram cuidadosamente revisados e digitados pela pesquisadora. Construiu-se um banco de dados (com dupla entrada), no *software EPI-INFO* versão 3.3.2. Para análise do estado nutricional, foi utilizado o *NUT SAT*, módulo do *EPI-INFO*, com o padrão do NCHS, 2000.

Ao término da digitação, os bancos de dados foram comparados e corrigidas eventuais diferenças e inconsistências. O banco de dados definitivo foi então submetido a testes de consistência, obtendo-se a listagem das variáveis de análise. Neste processo, foram corrigidas informações, consultando-se novamente os formulários e/ou prontuários.

#### 3.15.2 Análise dos dados

A análise dos dados foi efetuada, utilizando-se o programa *EPI-INFO 3.3.2* para *Windows*. Inicialmente, foram construídas tabelas de distribuição de frequência das variáveis estudadas, apresentando-as em forma de tabelas, calculando-se ainda medianas para as variáveis contínuas de distribuição não normal.

A análise estatística para verificação da associação entre as variáveis estudadas e a presença de diarreia por rotavírus foi feita inicialmente pela análise bivariada, utilizando-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando indicado. Foi utilizada a razão de

prevalência para medir a força da associação entre as variáveis estudadas, com intervalo de confiança de 95% e o nível de significância adotado nos testes foi de 5,0%.

### **3.16 Aspectos éticos**

Esta pesquisa obedece aos postulados da Declaração de Helsinque emendado em Hong-Kong, 1989, bem como às normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e Conselho Nacional de Saúde.

O projeto desta pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Materno Infantil de Pernambuco e iniciado após a sua aprovação.

Os pais ou responsáveis foram devidamente informados sobre os objetivos e métodos do estudo e as crianças só foram incluídas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pelos pais ou responsáveis.

O estudo não envolveu prejuízo aos sujeitos da pesquisa, não havendo interferência nas condutas terapêuticas adotadas pela instituição.

Não houve nenhuma recusa.

### **3.17 Limitações do estudo**

O fato de não se ter pesquisado outros agentes microbianos nas amostras fecais, avaliando a presença de co-infecção, comprometeu a análise das associações, principalmente, entre a infecção pelo rotavírus e variáveis da evolução durante a hospitalização.

A perda de alguns pacientes que apresentavam casos de menor gravidade e que foram liberados para casa antes de serem identificados como potenciais sujeitos para a pesquisa, como também a seleção de alguns pacientes quando se encontravam em observação clínica no setor de emergência, indicando serem casos de maior gravidade podem ter interferido no percentual de hospitalização observado.



## **4 RESULTADOS**

Inicialmente foram selecionadas para o estudo 352 crianças, dessas 22 foram excluídas por extravio da amostra fecal. No total, participaram do estudo 330 crianças.

### **4.1 Características das crianças**

A maioria das crianças pertencia a famílias com renda mensal *per capita* de até  $\frac{1}{2}$  SM (80,4%) e residiam em domicílios situados na RMR (75,1%), com água encanada (76,7%) e recolhimento de lixo (77,3%). Filtro de água estava presente em 64,5% das casas, esgotamento sanitário em 71,8% e eletricidade em 96,7% (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP segundo variáveis da condição sociodemográfica. Recife, maio de 2004 a abril de 2005.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Renda <i>per capita</i>*</b>		
≤ ½ SM	263	80,4
> ½ SM	64	19,6
Total	327	100,0
<b>Local da residência</b>		
RMR	248	75,1
Mata	52	15,8
Agreste	15	4,5
Sertão	3	0,9
São Francisco	4	1,2
Outro estado	8	2,4
Total	330	100,0
<b>Água encanada</b>		
Sim	253	76,7
Não	77	23,3
Total	330	100,0
<b>Fossa ou esgoto</b>		
Sim	237	71,8
Não	93	28,2
Total	330	100,0
<b>Recolhimento de lixo</b>		
Sim	255	77,3
Não	75	22,7
Total	330	100,0
<b>Filtro de água</b>		
Sim	213	64,5
Não	117	35,5
Total	330	100,0
<b>Eletricidade</b>		
Sim	319	96,7
Não	11	3,3
Total	330	100,0

\*A não correspondência com o número total da amostra se deve a ausência de informação para a variável pesquisada.

Analisando-se as características maternas, foi observado que a faixa etária variou de 14 a 40 anos, com uma mediana de 22 anos (1º quartil = 20 anos e 3º quartil = 27 anos). A maioria (80,8%) possuía menos de quatro filhos e trabalhava no lar (77,3%). Mais da metade das mães tinha menos de oito anos de escolaridade (57,8%) e 7% eram analfabetas. (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo características das mães. Recife, maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	n	%
Idade (anos)*		
≤ 19	80	24,3
20 a 30	205	62,3
> 30	44	13,4
Total	329	100,0
Paridade		
1 a 4 filhos	267	80,9
≥ 4 filhos	63	19,1
Total	330	100,0
Escolaridade*		
Nenhuma	22	6,8
< 8 anos	186	57,8
≥ 8 anos	114	35,4
Total	322	100,0
Ocupação		
Do lar	255	77,3
Trabalho fora de casa	75	22,7
Total	330	100,0

\* A não correspondência com o número total da amostra se deve a ausência de informação para a variável pesquisada

Analisando-se algumas características biológicas e clínicas, verificou-se que 60% das crianças eram do sexo masculino, cerca de 70% possuíam idade inferior a um ano e 90% apresentavam-se com diarreia aguda à admissão (Tabela 3).

**Tabela 3** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico. Recife, maio de 2004 a abril de 2005.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sexo		
Masculino	194	58,8
Feminino	136	41,2
Total	330	100,0
Idade (meses)		
0 a 12	233	70,6
13 a 60	97	29,4
Total	330	100,0
Duração da diarreia		
≤ 14 dias	299	90,6
> 14 dias	31	9,4
	330	100,0

Avaliando-se o estado nutricional, foi observado que um pouco mais de 40,0% das crianças apresentavam algum grau de emagrecimento agudo, avaliado pelo indicador peso/altura, sendo esse grave em 13,0% delas. Quase 50,0% possuíam déficit de crescimento linear, avaliado pelo indicador altura/idade, sendo esse grave em 15,8% e 55,6% tinham baixo peso para idade, sendo esse grave em 20,2%. Oito crianças (2,4%) apresentavam-se com edema de etiologia presumivelmente carencial (Tabela 4).

**Tabela 4** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo variáveis indicadoras do estado nutricional na admissão.

Recife, maio de 2004 a abril de 2005

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Peso/altura (escore Z)*</b>		
>-1	183	57,9
-1 a -2	62	19,6
-2 a -3	29	9,2
<-3	42	13,3
Total	316	100,0
<b>Altura/idade*</b>		
>-1	164	51,9
-1 a -2	65	20,6
-2 a -3	37	11,7
<-3	50	15,8
Total	316	100,0
<b>Peso/idade**</b>		
>-1	143	44,4
-1 a -2	63	19,6
-2 a -3	51	15,8
<-3	65	20,2
Total	322	100,0
<b>Edema</b>		
Sim	8	2,4
Não	322	97,6
Total	330	100,0

\*A não correspondência com o número total da amostra se deve a exclusão das crianças com edema e das crianças sem a informação relativa a esta variável.

\*\* A não correspondência com o número total da amostra se deve a exclusão das crianças com edema.

## 4.2 Frequência de identificação do rotavírus nas amostras fecais

Rotavírus foi identificado em 106 das 330 crianças (32,1%) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus na amostra fecal. Recife, maio de 2004 a abril de 2005.

Variável	n	%
Rotavírus		
Sim	106	32,1
Não	224	67,9
Total	330	100,0

### 4.3 Frequência de identificação do rotavírus nas amostras fecais das crianças hospitalizadas

Foram hospitalizadas 272 (82,4%) crianças. Destas, 74 (27,2%) apresentaram amostra fecal positiva para rotavírus.

Aproximadamente 70,0% das crianças com rotavírus presente na amostra fecal foram internadas, enquanto 88,4% das crianças sem a identificação do rotavírus nas fezes foram hospitalizadas. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, hospitalizadas no IMIP, segundo a presença do rotavírus na amostra fecal. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variável	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Hospitalização							
Sim	74	69,8	198	88,4	0,49	0,36-0,66	<0,001
Não	32	30,2	26	11,6			
Total	106	100,0	224	100,0			



#### **4.4 Associação entre as variáveis indicadoras da condição sociodemográfica e a identificação do rotavírus nas amostras fecais**

Foi observada associação estatisticamente significativa entre a infecção pelo rotavírus e o local de residência, a presença de água encanada e filtro de água no domicílio. Verificando-se que 84,0% das crianças com amostra fecal positiva para rotavírus eram procedentes da RMR, diferentemente das outras crianças, nas quais 29,0% das casas se situavam em outras regiões ( $p=0,010$ ). Ausência de água encanada foi observada em 15,0% dos domicílios do grupo de crianças com rotavírus e em 27,2% das crianças pertencentes ao outro grupo ( $p=0,014$ ). A ausência do filtro de água foi observada em 20,8% dos domicílios das crianças com rotavírus positivo nas fezes e em 42,9% dos domicílios das outras crianças ( $p<0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à renda familiar *per capita*, presença de fossa ou esgoto, recolhimento de lixo e eletricidade. (Tabela 7).

**Tabela 7** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras da condição sociodemográfica. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Renda per capita*							
≤ ½ SM	83	79,0	180	81,1	0,92	0,63-1,35	0,665
> ½ SM	22	21,0	42	18,9			
Local residência							
RMR	89	84,0	159	71,0	1,73	1,10-2,73	0,010
Outros	17	16,0	65	29,0			
Água encanada							
Sim	90	84,9	163	72,8	1,71	1,07-2,72	0,014
Não	16	15,1	61	27,2			
Fossa ou esgoto							
Sim	82	77,4	155	69,2	1,34	0,91-1,97	0,123
Não	24	22,6	69	30,8			
Recolhimento de lixo							
Sim	88	83,0	167	74,6	1,43	0,92-2,22	0,086
Não	18	17,0	57	25,4			
Filtro de água							
Sim	84	79,2	128	57,1	2,12	1,40-3,20	<0,001
Não	22	20,8	96	42,9			
Eletricidade							
Sim	104	98,1	215	96,0	1,79	0,50-6,34	0,313
Não	2	1,9	9	4,0			

\* A não correspondência com o número total da amostra se deve a ausência de informação para a variável pesquisada

#### **4.5 Associação entre as variáveis biológicas e clínicas e a identificação do rotavírus nas amostras fecal**

Idade inferior a 12 meses, antecedentes de prematuridade e baixo peso ao nascer foi observado em menor frequência no grupo das crianças com rotavírus nas fezes, quando comparado ao grupo de crianças com diarreia presumivelmente por outras etiologias, sendo esta diferença estatisticamente significativa (valores de  $p= 0,022$ ;  $0,043$ ;  $0,018$ , respectivamente).

A mediana de idade no grupo rotavírus positivo foi de nove meses (valor mínimo: 1 mês; 1º quartil: 6 meses; 3º quartil: 15 meses; valor máximo: 43 meses) e do grupo rotavírus negativo foi de seis meses (valor mínimo: 0 meses; 1º quartil: 2 meses ; 3º quartil: 13 meses; valor máximo: 54 meses) (Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ).

No presente estudo, foram incluídos seis recém-nascidos, entretanto, nenhum deles apresentou amostra fecal positiva para o rotavírus.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, duração do aleitamento materno e situação vacinal (Tabela 8).

**Tabela 8** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
<b>Sexo</b>							
Masculino	66	62,3	128	57,1	1,15	0,83 - 1,60	0,377
Feminino	40	37,7	96	42,9			
<b>Idade</b>							
≤12 meses	66	62,3	167	74,6	0,68	0,50 - 0,93	0,022
> 12 meses	40	37,7	57	25,4			
<b>Prematuridade*</b>							
Sim	12	11,4	46	20,5	0,60	0,35 - 1,02	0,043
Não	93	88,6	178	79,5			
<b>Peso ao nascer*</b>							
< 2500g	6	6,3	32	16,2	0,45	0,21 - 0,96	0,018
≥ 2500g	89	93,7	166	83,8			
<b>Aleitamento materno*</b>							
< 3 meses							
≥ 3 meses	48	46,6	112	50,2	0,91	0,66 - 1,25	0,543
	55	53,4	111	49,8			
<b>Vacinação completa*</b>							
Sim							
Não	65	69,9	119	65,4	1,15	0,80-1,65	0,452
	28	30,1	63	34,6			

\* A não correspondência com o número total da amostra se deve a ausência de informação para a variável pesquisada

Houve associação estatisticamente significativa entre a infecção pelo rotavírus e a presença de vômitos, o tipo e a duração do episódio diarréico. A presença de vômitos foi observada em 92,5% das crianças do grupo com rotavírus nas fezes, contra 71,0% nas crianças do outro grupo ( $p < 0,01$ ).

Em relação a variável tipo de diarréia, verificou-se associação estatisticamente significativa com o tipo aquosa e a infecção pelo rotavírus, presente em 89,6% das crianças com amostra fecal positiva para rotavírus, em relação a 73,2% no grupo das crianças com amostra fecal negativa para rotavírus ( $p < 0,001$ ) e a diarréia tinha duração inferior a 14 dias em 88,7% nas crianças com rotavírus nas fezes, comparando-se com 72,7% no grupo das crianças sem rotavírus nas fezes ( $p = 0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à doença e hospitalização prévias, estado de hidratação e febre. (Tabela 9).

**Tabela 9** - Distribuição de frequência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Doença prévia							
Sim	79	74,5	166	74,1	1,01	0,70 – 1,45	0,934
Não	27	25,5	58	25,9			
Hospitalização prévia							
Sim	40	37,7	102	45,5			
Não	66	62,3	122	54,5	0,80	0,57 - 1,11	0,181
Estado de hidratação							
Hidratado	44	41,5	105	46,9			
Desidratado	62	58,5	119	53,1	0,86	0,63 - 1,19	0,36
Febre							
Sim	90	84,9	178	79,5	1,30	0,82-2,04	0,237
Não	16	15,1	46	20,5			
Vômito							
Sim	98	92,5	159	71,0	3,47	1,77-6,81	<0,001
Não	8	7,5	65	29,0			
Tipo de diarreia							
Aquosa	95	89,6	164	73,2	2,36	1,34 - 4,17	<0,001
Disenteria	11	10,4	60	26,8			
Duração da diarreia							
≤ 14 dias	94	88,7	163	72,7	2,23	1,29 – 3,82	0,001
> 14 dias	12	11,3	61	27,3			

Verificou-se uma freqüência de emagrecimento agudo de 14,7% no grupo com rotavírus nas fezes, em relação a 27,6% do grupo rotavírus negativo ( $p=0,011$ ). Déficit de crescimento linear foi verificado em 17,5% no grupo com rotavírus nas fezes, comparando-se com 32,4% no grupo sem rotavírus ( $p=0,005$ ). Baixo peso para idade foi verificado em 19,8% no grupo com rotavírus, em relação a 46,0% no grupo sem rotavírus ( $p<0,001$ ). As diferenças encontradas foram estatisticamente significantes (Tabela 10).

**Tabela 10** - Distribuição de freqüência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e estado nutricional. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
<b>Peso/altura</b>							
Desnutrido	15	14,7	59	27,6	0,56	0,35-0,91	0,011
Eutrófico	87	85,3	155	72,4			
Total	102	100,0	214	100,0			
<b>Altura/idade</b>							
Desnutrido	18	17,5	69	32,4	0,56	0,36-0,87	0,005
Eutrófico	85	82,5	144	67,6			
Total	103	100,0	213	100,0			
<b>Peso/idade</b>							
Desnutrido	21	19,8	103	46,0	0,41	0,27-0,63	<0,001
Eutrófico	85	80,2	121	54,0			
Total	106	100,0	224	100,0			

#### 4.6 Associação entre a identificação do rotavírus nas amostras fecais e variáveis indicadoras da evolução durante a hospitalização

A duração do internamento foi de até sete dias (mediana de seis dias) em 68,9% das crianças que apresentavam rotavírus nas fezes, sendo menor do que no grupo sem rotavírus nas fezes, que foi de até sete dias (mediana de sete dias) em 56,6% das crianças. A diferença entre as medianas foi significativa (Mann-Whitney,  $p=0,024$ ) (Tabela11).

**Tabela 11** - Associação do tempo de permanência hospitalar com a infecção pelo rotavírus. Recife, 2004-2005.

Infecção pelo rotavírus	Tempo de permanência hospitalar					P***
	Min	Q1*	Mediana	Q3**	Máx	
Sim	1	3	6,0	8	57	0,024
Não	1	4	7,0	11	58	

\* 1º Quartil; \*\* 3º Quartil; \*\*\* Teste de Mann-Whitney; Min=mínimo; Max=máximo.



Episódios de hiponatremia foram mais freqüentemente observados no grupo de crianças sem rotavírus nas fezes (66,0%), quando comparada a sua ocorrência no grupo com rotavírus na amostra fecal (42,9%). Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,004$ ).

As crianças com infecção pelo rotavírus tiveram alta hospitalar mais freqüentemente (98,6%) quando comparadas com as crianças do grupo sem infecção pelo rotavírus (91,8%), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0,039$ ). Dezesesseis crianças do grupo sem rotavírus nas fezes evoluíram para o óbito e apenas uma criança do grupo com infecção pelo rotavírus apresentou evolução fatal. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a episódios de desidratação, hipocalemia, acidose metabólica e infecção hospitalar (Tabela 12).

**Tabela 12** - Distribuição de freqüência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e algumas variáveis indicadoras da evolução clínica durante a hospitalização. Recife 2004 – 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Episódio de desidratação							
0-1	60	81,1 <sup>a</sup>	170	85,9 <sup>b</sup>	0,94	0,83 - 1,06	0,331
>1	14	18,9	28	14,1			
Hiponatremia							
Sim	21	42,9 <sup>a</sup>	87	66,0 <sup>b</sup>	0,65	0,46 - 0,92	0,004
Não	28	57,1	45	34,0			
Hipocalemia							
Sim	9	16,7 <sup>a</sup>	13	9,8 <sup>b</sup>	1,69	0,77 – 3,72	0,191
Não	45	83,3	119	90,2			
Acidose metabólica							
Sim	3	5,9 <sup>a</sup>	20	16,4 <sup>b</sup>	0,36	0,11 – 1,15	0,063
Não	48	94,1	102	83,6			
Infecção hospitalar							
Sim	3	4,1 <sup>a</sup>	22	11,1 <sup>b</sup>	0,36	0,11 – 1,18	0,073
Não	71	95,9	176	88,9			
Evolução							
Alta	73	98,6 <sup>a</sup>	180	91,8 <sup>b</sup>	1,07	1,02 – 1,13	0,039
Óbito	1	1,4	16	8,2			

RP= a/b

Aproximadamente 2/3 das crianças do grupo com rotavírus nas fezes utilizaram antibióticos, comparando-se com 82,3% no grupo das crianças sem rotavírus nas fezes, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,004$ ). Contrariamente, a utilização da hidratação parenteral foi mais freqüente no grupo de crianças com rotavírus isolado nas fezes (98,6%) quando comparadas com as crianças sem rotavírus (90,4%), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,020$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a uso de SRO e de sintomáticos (Tabela 13).

**Tabela 13** - Distribuição de freqüência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e o manejo terapêutico durante a hospitalização. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Uso de antibiótico							
Sim	49	66,2 <sup>a</sup>	163	82,3 <sup>b</sup>	0,80	0,67 - 0,95	0,004
Não	25	33,8	35	17,7			
Uso de SRO							
Sim	69	93,2 <sup>a</sup>	179	90,4 <sup>b</sup>	1,03	0,95 - 1,11	0,462
Não	5	6,8	19	9,6			
Uso sintomáticos							
Sim	61	82,4 <sup>a</sup>	141	71,2 <sup>b</sup>	1,15	1,00 - 1,32	0,059
Não	13	17,6	57	28,8			
Venoclise							
Sim	73	98,6 <sup>a</sup>	179	90,4 <sup>b</sup>	1,09	1,04 - 1,15	0,020
Não	1	1,4	19	9,6			

RP= a/b

A utilização de fórmula láctea especial foi menos freqüente no grupo de crianças com rotavírus (19%), quando comparada com a freqüência de 31,0% no grupo das crianças sem rotavírus, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0,050$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14-** Distribuição de freqüência das crianças de zero a cinco anos com diarreia, atendidas no IMIP, segundo a presença do rotavírus e o manejo dietético durante a hospitalização. Recife maio de 2004 a abril de 2005.

Variáveis	Rotavírus				RP	IC95%	p
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Fórmula láctea especial							
Sim	14	18,9 <sup>a</sup>	61	30,8 <sup>b</sup>	0,61	0,37 – 1,03	0,050
Não	60	81,1	137	69,2			
Total	74	100,0	198	100,0			

RP= a/b

## 5 DISCUSSÃO

Apesar de a maioria das crianças residir em domicílios situados na RMR, com água encanada, presença de fossa, recolhimento de lixo e eletricidade, a maior parte delas pertencia a famílias com rendimento mensal *per capita* abaixo de  $\frac{1}{2}$  SM, situando-as abaixo da linha de pobreza. Mais da metade das suas mães tinha menos de oito anos de escolaridade e amamentaram por um período inferior a três meses. As características descritas são semelhantes aos achados de outros estudos realizados anteriormente no IMIP, envolvendo crianças com diarreia.<sup>49,50</sup>

No presente estudo, o rotavírus foi identificado em 32,1% das amostras fecais de crianças com diarreia atendidas no IMIP.

Estudo realizado no setor de emergência do IMIP, envolvendo 112 crianças menores de dois anos com diarreia aguda, durante o período de março a junho de 1990, identificou o rotavírus em 21,5% das 112 amostras fecais analisadas.<sup>51</sup>

Estudo de revisão realizado no Brasil, no período de 1983 a 1993, envolvendo as regiões Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul, com crianças menores de seis anos, com gastroenterite, tanto no nível ambulatorial, quanto hospitalar evidenciou uma frequência de positividade para o rotavírus, variando entre 11,6% e 42,0%, com média de 27,0%.<sup>18</sup>

Estudo realizado em Goiânia, Goiás, durante o período de agosto de 2000 a agosto de 2001, para caracterização clínica e epidemiológica das infecções por rotavírus, analisou 207 crianças menores de cinco anos com diarreia aguda, atendidas nos Pronto-Socorros do

Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal de Goiás e do Hospital Materno-Infantil de Goiânia e observou uma positividade para o rotavírus de 37,2%.<sup>52</sup>

Na América Latina, revisão sistemática realizada no período de 1990 a 2000, incluindo o Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela observou uma estimativa da mediana de 31,0% (variação de 16,0% a 52,0%) de positividade, para rotavírus nos pacientes hospitalizados e de 30,5%, para os pacientes ambulatoriais (variando de 4,0% a 42,0%).<sup>53</sup>

Outro estudo de revisão realizado para subsidiar o desenvolvimento da vacina para rotavírus, em 1999, avaliou a frequência deste agente etiológico em países em desenvolvimento, e encontrou uma estimativa da mediana de 8,0% dos casos de diarreia na comunidade, 28,0% nos pacientes ambulatoriais e 34,0% nos hospitalizados.<sup>42</sup>

Os estudos comentados anteriormente relatam frequências semelhantes à observada no presente trabalho, no entanto, outros estudos referem frequências mais baixas, como os descritos a seguir.

O Departamento de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz, no ano de 1984, estudou quatorze estados brasileiros, avaliando 11.172 crianças menores de cinco anos com diarreia e identificou o rotavírus em 16,0% do total das amostras fecais analisadas, com frequência, variando de 13,0 a 20,0% entre os estados participantes, sendo 13,0% a frequência observada em Pernambuco.<sup>19</sup>

Estudo realizado no Nordeste, por Fernandes, na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, durante o período de janeiro de 1996 a dezembro de 1998, incluindo 1.903 crianças de um mês a dez anos, com diarreia aguda evidenciou uma positividade para o rotavírus de 7,9%.<sup>54</sup>

Das 330 crianças do estudo, 272 (82,4%) foram admitidas. Avaliando a identificação do rotavírus em relação à hospitalização, essa ocorreu em 74 das 106 crianças com amostra fecal positiva (69,8%) e em 198 das 224 crianças com amostra fecal negativa (88,4%).

Os elevados percentuais de hospitalização observados podem ser justificados pelo fato de o IMIP receber casos mais graves de diarreia, já que se trata de um centro de referência. Pode, ainda, ter ocorrido perda de alguns pacientes que apresentavam casos de menor gravidade e que foram liberados para casa antes de serem identificados como potenciais sujeitos para a pesquisa, como também alguns pacientes foram selecionados quando se encontravam em observação clínica no setor de emergência, podendo indicar que eram casos de maior gravidade, muitos dos quais já aguardavam hospitalização.

Dentre os 272 casos hospitalizados, 74 (27,2%) tiveram amostra positiva para rotavírus.

Estudo brasileiro realizado em Juiz de Fora, Minas Gerais, durante o período de janeiro a dezembro de 1998, avaliando 190 amostras fecais de crianças menores de cinco anos hospitalizadas, encontrou uma frequência de 32,6% de positividade para rotavírus.<sup>55</sup>

Na África, estudo de revisão realizado no período de 1975 a 1992, observou uma estimativa da mediana de 24,0% de positividade para rotavírus em crianças hospitalizadas por diarreia.<sup>25</sup>

Na Inglaterra e País de Gales, em estudo de base hospitalar, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994, o rotavírus foi identificado em 39,0% das amostras fecais de 66.062 crianças menores de cinco anos, com diarreia.<sup>23</sup>

Na Argentina, num total de 133 amostras fecais de crianças menores de 36 meses, hospitalizadas com diarreia aguda, entre novembro de 1997 e outubro de 1998, o rotavírus foi identificado em 33,5% dos casos.<sup>56</sup>

Na Malásia, 24,0% das 1362 amostras fecais de crianças menores de dois anos admitidas, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 1999, foram positivas para rotavírus.<sup>57</sup>

Estudo realizado nos Estados Unidos, envolvendo crianças menores de quatro anos de idade, no período de 1989 a 2000, observou que a diarreia por rotavírus foi responsável por mais de 30,0% das hospitalizações por diarreia.<sup>58</sup>

No Canadá, estudo realizado entre 1999 e 2000, encontrou que 59,9% das amostras fecais de crianças menores de cinco anos hospitalizadas com gastroenterite eram positivas para rotavírus.<sup>59</sup>

Na Turquia, estudo envolvendo 920 crianças menores de cinco anos, hospitalizadas com diarreia aguda, durante o período de janeiro de 2000 a janeiro de 2001, identificou rotavírus em 39,8% delas.<sup>60</sup>

Na Ásia, dados preliminares do sistema de vigilância para rotavírus, envolvendo 36 hospitais, com a utilização de um protocolo da Organização Mundial de Saúde, evidenciaram que 45,0% das hospitalizações por diarreia aguda em menores de cinco anos foram atribuídas ao rotavírus, durante o período de agosto de 2001 a julho de 2002.<sup>61</sup>

Pode-se concluir, portanto, que a frequência de positividade para o rotavírus no presente estudo foi semelhante à observada em diversos estudos de base hospitalar que envolveram crianças menores de 5 anos. As variações de frequência observadas na literatura podem ser justificadas pelas características das diferentes populações



(comunidade x hospitalar, faixa etária), região geográfica e o período de realização dos estudos.

Ainda, os relatos acima sugerem a importância do rotavírus como causa de gastroenterite grave e de hospitalização. É importante ressaltar que a infecção pelo rotavírus independe das condições socioeconômicas da população, uma vez que as taxas de incidência são semelhantes nos países em desenvolvimento e nos desenvolvidos, onde existe acesso amplo à água potável e ao saneamento básico.<sup>42</sup> Portanto, para lidar com o problema do rotavírus, deve-se reforçar a importância de uma vacina eficaz e segura, cuja meta seria prevenir a doença grave que pode levar à desidratação e ao óbito, reduzindo-se assim a morbi-mortalidade infantil por essa doença.

Avaliando a associação entre as variáveis indicadoras da condição sociodemográfica e a identificação do rotavírus nas amostras fecais, os resultados do estudo mostram que as crianças do grupo com diarreia presumivelmente por outras etiologias apresentavam piores condições de moradia, pois aproximadamente um terço delas residiam no interior do estado e em casas sem água encanada e sem filtro de água. Talvez o fato de o IMIP ser centro de referência para todo estado de Pernambuco justifique o percentual encontrado de crianças procedentes do interior, região onde se verificam grandes desigualdades socioeconômicas, peculiares ao Nordeste do Brasil, com precárias condições de vida e moradias insalubres que determinam uma maior contaminação intradomiciliar, com aumento da transmissibilidade de microorganismos e exposição precoce às bactérias enteropatogênicas, fatores esses associados a uma maior incidência da doença diarreica, como já bem estabelecido no modelo causal da doença diarreica<sup>10,49</sup> e observado em um estudo conduzido nos anos de 1992 e 1994 em comunidades de Pernambuco.<sup>62</sup>

Embora tenhamos observado que o rotavírus é uma importante causa de morbidade e hospitalização, nessa população, a doença diarréica de outras etiologias foi associada a piores condições socioeconômicas e importante mortalidade sugerindo que essa região não pode prescindir de intervenções como melhoria no saneamento básico, água potável e educação para a saúde.

Em relação à associação entre as variáveis biológicas e clínicas e à identificação do rotavírus nas amostras fecais, observou-se, em relação à idade, que a maioria das crianças nos dois grupos tinha até doze meses de vida. Nas crianças com amostra fecal positiva para rotavírus, cerca de 90,0% eram lactentes, destacando-se que 33,0% possuíam até seis meses de idade.

No que diz respeito ao rotavírus, sabe-se que a infecção sintomática, geralmente, ocorre na faixa etária de seis meses a dois anos.<sup>16</sup> Acredita-se que a imunidade passiva, representada pelos anticorpos transferidos via placentária e pelo leite materno, desempenhe papel importante na proteção contra a diarreia por rotavírus, já que há evidências de replicação viral nas células epiteliais que revestem as microvilosidades intestinais, na ausência de sintomas.<sup>63</sup> Estudo longitudinal envolvendo 80 crianças de zero a três anos em Belém, Brasil, durante o período de dezembro, revelou que, por volta dos três meses de idade, em geral, não se detectam anticorpos maternos, sobrevivendo as infecções sintomáticas em maior número<sup>20</sup>.

A maior prevalência do rotavírus em lactentes, observada na presente pesquisa, está em concordância com a observada em outros estudos, como citados a seguir. Estudo realizado na Malásia, já citado anteriormente, com a finalidade de determinar a epidemiologia e morbidade das crianças hospitalizadas com infecção pelo rotavírus,

identificou que 72,0% das crianças com rotavírus nas fezes apresentavam menos de dois anos de idade.<sup>57</sup> Estudo conduzido na Turquia, também já referido anteriormente, verificou que 80,7% das crianças com diarreia por rotavírus eram menores de dois anos.<sup>60</sup> Na África, estudos registraram que 81,0% das crianças hospitalizadas com gastroenterite por rotavírus eram menores de um ano.<sup>25</sup>

Por outro lado, estudo realizado recentemente, no Japão, verificou que apenas 7,8% das crianças hospitalizadas com gastroenterite tinham menos de seis meses de vida, com pico de incidência observado no segundo ano de vida (39,0%) e 89,0% de todos os casos hospitalizados até a idade de 36 meses.<sup>64</sup> Dado semelhante foi relatado na Austrália, onde cerca de 9,0% das crianças hospitalizadas apresentam-se com menos de seis meses de idade.<sup>65</sup>

Uma maior frequência de infecção pelo rotavírus em crianças mais jovens nos países com pior situação socioeconômica, como relatado acima, sugere que essas crianças seriam mais vulneráveis do ponto de vista imunológico e mais expostas à aquisição precoce do rotavírus. Entretanto, outros estudos em países ricos, como Estados Unidos e Inglaterra mostram frequências comparáveis às encontradas no presente estudo, sugerindo que a explicação para frequência de rotavírus em lactentes jovens seja mais complexa.<sup>66</sup>

O fato de 1/3 das crianças no presente estudo apresentarem diarreia por rotavírus antes dos seis meses de idade levanta a questão da efetividade vacinal, já que poderia deixar uma proporção de crianças entre dois e cinco meses de idade com proteção vacinal parcial. Por isso, faz-se necessária a realização de estudos de monitorização da infecção pelo rotavírus durante e após a introdução da vacina ao esquema básico.

Analisando-se outras variáveis indicadoras do perfil biológico e clínico, foi observada associação de antecedentes de prematuridade e baixo peso ao nascer com a infecção pelo rotavírus, estando os mesmos presentes em um menor percentual nas crianças do grupo com amostra fecal para rotavírus, comparando-se com as crianças do grupo com diarreia presumivelmente por outras etiologias. Há evidências que o baixo-peso ao nascimento é um fator de risco para morbi-mortalidade durante toda infância, sendo esse resultante de um estado nutricional materno precário, acentuado pelo ganho de peso reduzido durante a gestação que propicia um ambiente intra-uterino desfavorável ao crescimento fetal. A mãe com ingestão alimentar inadequada, sem suporte familiar, tem menor chance de iniciar e manter o aleitamento materno, contribuindo para determinar uma maior frequência e gravidade da doença diarreica.<sup>67</sup>

No estudo atual, também se pôde observar que cerca de 50,0% das crianças, em ambos grupos, apresentavam desmame precoce (inferior a três meses), sem, entretanto, haver associação estatisticamente significativa com a infecção pelo rotavírus. Estudo longitudinal realizado em Belém, de 1982 a 1986, envolvendo crianças de zero a três anos, não verificou evidência para proteção contra infecção pelo rotavírus através do aleitamento materno. Ao contrário de estudo realizado na Turquia, no qual o aleitamento materno exclusivo durante seis meses foi associado, significativamente, com uma menor incidência de gastroenterite pelo rotavírus.<sup>60</sup> Os achados relatados acima indicam a necessidade da realização de estudos na nossa região que melhor avaliem o papel de proteção do leite materno na infecção pelo rotavírus.

Uma frequência mais elevada de febre e vômito foi observada nas crianças com amostra fecal positiva para rotavírus, com uma associação estatisticamente significativa para

a presença de vômito. Esses achados estão de acordo com os de outros estudos, como o de *Staat et al* realizado nos Estados Unidos, entre novembro de 1997 e junho de 1998, com a finalidade de caracterizar o espectro clínico das hospitalizações associadas ao rotavírus, o qual observou uma maior frequência (56,0%) de rotavírus em crianças apresentando a combinação de diarreia, vômito e febre, e uma menor frequência (38,0%) em crianças com diarreia e vômito.<sup>68</sup> Outro estudo realizado em Quebec, Canadá, já citado anteriormente, durante o período de dezembro de 1999 a maio de 2000, verificou que a presença de vômito foi mais frequente (88,9%) nas crianças do grupo rotavírus positivo, quando comparada com a frequência no grupo em que o rotavírus encontrava-se ausente na amostra fecal (60,4%)<sup>59</sup>. No Brasil, *Gusmão et al* também chamam a atenção para uma maior frequência de vômitos nas diarreias associadas ao rotavírus.<sup>26</sup>

Em relação ao tipo de diarreia, verificou-se associação estatisticamente significativa entre a diarreia aquosa e a infecção pelo rotavírus, entretanto 11 (10,4%) crianças que apresentavam amostra fecal positiva para rotavírus tinham sangue visível na amostra fecal (disenteria). Também, em um estudo realizado no México, com objetivo de comparar a gravidade da doença diarreica pelo rotavírus com a diarreia por outros agentes etiológicos, envolvendo 520 crianças com diarreia aguda, entre outubro de 1994 e março de 1995, evidenciou a presença de sangue nas fezes em 13 pacientes, sendo sete no grupo rotavírus positivo e seis no grupo rotavírus negativo.<sup>69</sup>

Uma das limitações do presente estudo e do citado anteriormente foi a não realização de estudos de microbiologia para demonstrar a associação do rotavírus com outros enteropatógenos que pudessem justificar a presença do sangue nas fezes. Ressalta-se um estudo prospectivo conduzido em Botucatu, São Paulo, envolvendo 54 crianças com

diarréia, com a finalidade de definir a importância local do rotavírus e *Escherichia coli*, o qual identificou o rotavírus como agente isolado ou em associação com bactérias enteropatógenas em 41,0% dos casos. Quando considerada a presença de agente isolado, *Escherichia coli* foi identificada em 20,4% e rotavírus em 14,8%.<sup>70</sup>

Cumprir destacar ainda que, no presente estudo, um lactente de seis meses de vida, do sexo masculino, admitido na emergência com história de sangue nas fezes, vômito e febre, apresentou, no quarto dia de internamento hospitalar, diagnóstico ultrassonográfico de intussuscepção intestinal (II), tendo sido submetido a enterectomia. Esse paciente apresentou positividade para rotavírus na amostra fecal. A relação entre intussuscepção intestinal e infecção natural pelo rotavírus é de grande interesse decorrente do relato desta condição e a vacina RRV-TV<sup>43, 44, 71</sup>. Segundo *Bernstein e Ward*, têm-se investigado a possibilidade infecciosa para a etiologia da II. Entretanto, os estudos são com pequena amostra, não controlados e com resultados não uniformes, embora a maioria dos investigadores conclua que as infecções pelo rotavírus não são a maior causa da II.<sup>72</sup>

Em relação à duração da diarréia, foi observada associação estatisticamente significativa entre a infecção pelo rotavírus e diarréia aguda, a qual foi verificada em 102 (96,2%) das 106 crianças com amostra fecal positiva para rotavírus. Doze crianças (11,3%) desse grupo apresentavam diarréia persistente, o que poderia também ser justificado pela provável co-infecção com enterobactérias e/ou pela deficiência de dissacaridases.

Analisando-se o estado nutricional, foi observada menor freqüência de desnutrição no grupo com rotavírus presente na amostra fecal do que no grupo com diarréia presumivelmente por outras etiologias, sugerindo que a desnutrição não teria relação com essa etiologia de diarréia. Este achado está de acordo com o estudo realizado no México,

citado anteriormente que observou uma maior frequência de desnutrição em pacientes sem rotavírus na amostra fecal.<sup>69</sup>

Avaliando a duração do internamento hospitalar, observou-se que as crianças do grupo com amostra fecal positiva para rotavírus permaneceram por tempo inferior, quando comparadas ao grupo com diarreia presumivelmente por outras etiologias (diferença estatisticamente significativa). Esse resultado está de acordo com o estudo realizado no Canadá,<sup>59</sup> onde as crianças com rotavírus na amostra fecal permaneceram por tempo inferior (2,8 dias) às do grupo sem rotavírus na amostra fecal (3,3 dias). Entretanto, difere do realizado na Turquia,<sup>60</sup> onde nos pacientes com gastroenterite por rotavírus, a permanência hospitalar foi maior (5,5 +- 5,1), em relação aos pacientes com amostra fecal negativa para rotavírus (3,3 +- 3,1).

Em relação aos distúrbios eletrolíticos, a hiponatremia foi observada com maior frequência (66,0%) nas crianças do grupo com diarreia presumivelmente por outras etiologias, comparando-se com 42,9% no grupo com rotavírus nas fezes. Sabe-se que crianças com diarreia pelo rotavírus podem apresentar hiponatremia, como relatado na literatura<sup>73</sup>, no entanto o percentual encontrado no estudo atual pode estar relacionado com a inclusão de crianças desnutridas na amostra estudada.

Avaliando a evolução, dezesseis crianças do grupo sem rotavírus nas fezes evoluíram para o óbito e apenas uma criança com amostra fecal positiva para rotavírus foi a óbito, provavelmente associado à insuficiência hepática e não à infecção pelo rotavírus isoladamente, pois se tratava de uma criança com hepatopatia crônica por citomegalovirose congênita. Esse achado pode indicar que, apesar da participação importante do rotavírus na

ocorrência e na gravidade da doença diarréica, não está associado à evolução fatal dessa doença.

Analisando o manejo terapêutico durante a hospitalização, foi observado que 66,2% das crianças com amostra fecal positiva para rotavírus utilizaram antibiótico via oral ou parenteral, destacando-se a importância do diagnóstico etiológico da doença diarréica na adequação do manejo hospitalar, com as implicações na redução de custos hospitalares, uso racional dos antibióticos e diminuição da indução da resistência bacteriana.

Em relação à necessidade de hidratação parenteral, verificou-se que apenas uma criança do grupo com amostra fecal positiva para rotavírus não utilizou venóclise, enfatizando a importância que assume o rotavírus na gravidade da desidratação. Esse achado também foi observado no estudo canadense citado anteriormente, onde 94,1% das crianças hospitalizadas com rotavírus positivo necessitaram de hidratação parenteral.<sup>59</sup>

Apesar de o conhecimento já alcançado a respeito da infecção pelo rotavírus, os estudos no Nordeste do Brasil são escassos. O estudo atual vem aumentar o conhecimento sobre a infecção pelo rotavírus nessa região, contribuindo para melhorar o manejo desse problema, tanto do ponto de vista terapêutico, adequando o uso de antimicrobianos e da hidratação parenteral, quanto preventivo, com a perspectiva da introdução da vacina contra o rotavírus no Programa Nacional de Imunização.

Sugere-se a realização de mais estudos em outros serviços pediátricos, pois há uma grande variabilidade nos dados disponíveis sobre a epidemiologia da infecção pelo rotavírus. Enfatiza-se a necessidade do estabelecimento de uma rede de vigilância sistemática, com a adoção de um protocolo padronizado, para o rotavírus nas diversas



regiões, com a finalidade de se obterem subsídios para um planejamento adequado das novas estratégias para o controle e prevenção dessa doença.

## 6 CONCLUSÕES

1. O rotavírus foi identificado em 32,1% das amostras fecais estudadas, sendo esse achado semelhante aos relatados na literatura pesquisada.
2. Aproximadamente 70,0% das crianças com amostra fecal positiva para rotavírus foram hospitalizadas, sugerindo a importância do rotavírus como causa de gastroenterite grave com necessidade de hospitalização.
3. As crianças com diarreia por rotavírus apresentaram baixa condição socioeconômica, refletindo a clientela do IMIP. Entretanto, quando comparadas ao grupo de crianças com diarreia presumivelmente por outras etiologias, o grupo com rotavírus apresentou condições mais favoráveis, sugerindo que as variáveis socioeconômicas são fatores determinantes de menor importância para a diarreia por rotavírus do que para as de outras etiologias.
4. Houve associação entre a faixa etária menor que 12 meses, antecedentes de baixo peso e prematuridade e pior situação nutricional com diarreia por outra etiologia. Esses são fatores de risco para a ocorrência de doença diarreica de forma geral.
5. Houve associação entre a presença de vômito e diarreia aquosa de evolução aguda na criança com infecção pelo rotavírus, confirmando o que se espera para essa condição.
6. As crianças com diarreia por rotavírus, em sua maioria, utilizaram venóclise (98,6%), demonstrando a gravidade dos casos de gastroenterite, assim como antibióticos (66,2%) que, além de possível marcador de gravidade, denota um elevado índice de uso inapropriado dessa droga.

7. Os achados do estudo confirmam o rotavírus como um importante agente etiológico associado a hospitalizações e diarréia clinicamente grave em crianças.

## 7 RECOMENDAÇÕES

1. Realização de novos estudos para determinar a frequência do rotavírus em nível comunitário e em outros hospitais pediátricos da região, analisando-se também a associação com outros enteropatógenos, bem como verificar a associação do rotavírus com diarreia nosocomial.
2. Qualificação e/ou reciclagem dos profissionais de saúde, enfatizando o aprendizado do manejo adequado do episódio diarreico, que inclui uso criterioso de antimicrobianos e terapia de reidratação oral, reservando-se o uso de hidratação parenteral para os casos de maior gravidade.
3. Fortalecimento das ações relacionadas à educação em saúde, através dos agentes comunitários e profissionais da área para a importância da prevenção da doença diarreica por outras etiologias.
4. Estabelecimento de uma rede sistemática de vigilância do rotavírus, com a monitorização de sua frequência e sorotipos, principalmente após a introdução da vacina no Programa Nacional de Imunização.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003; 361: 2226-34.
2. Parashar, UD, Hummelman EG, Breese JS, Miller AM, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 565-72.
3. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull WHO* 1982; 60: 605-13.
4. Bern C, Martines J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull WHO (World Health Organization)* 1992; 70: 705-714.
5. UNICEF (Fundo das nações Unidas para Infância), 1992. Crianças e adolescentes em Pernambuco: Saúde, Educação e Trabalho. Brasília: UNICEF.
6. WHO (World Health Organization), 1999. *The World Health Report*. Geneva: WHO.
7. Ministério da Saúde do Brasil. Informações em Saúde. In: [http:// www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
8. IMIP ( Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira). Núcleo de Epidemiologia. Relatório. Bol IMIP 2003 e 2004.
9. King CK, Glass RG, Breese JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children. *MMWR Recommendations and reports* 2003/52(RR16): 1-16.
10. Silva GAP. Diarréia aguda e persistente. In: Alves JGB, Ferreira OS, Maggi RS. Fernando Figueira *Pediatria*. 3ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p 537-43.
11. Pickering LK, Snyder JD. Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2004. p 1272-76.

12. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med*. 1991; 325: 252-264.
13. PAHO (Pan American Health Organization). Regional meeting for the Americas assesses progress against rotavirus. *Temas de actualidade / Current topics. Pan Am J Public Health* 2004; 15: 66-70
14. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. *Lancet*. 1973; 2: 1281-1283.
15. Linhares AC, Pinheiro FP, Schmetz C, Muller G, Dietrich P. Duovírus (rotavírus) em Belém do Pará, Brasil (nota prévia). *Rev Int Med Trop São Paulo*. 1977; 19: 278-279.
16. Cunliffe NA, Breese JS, Hart A. Rotavirus vaccines: Development, current issues and future prospects. *J of Infect*. 2002; 45: 1-9.
17. Linhares AC, Breese JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Pan Am J Public Health*. 2000; 8: 305-331.
18. Linhares AC. Epidemiologia das infecções por rotavírus no Brasil e os desafios para o seu controle. *Cad. Saúde Pública*. 2000; 16: 629-646.
19. Pereira, HG, Linhares AC, Candeias, JAN, Glass RI. National laboratory surveillance of viral agents of gastroenteritis in Brazil. *Bull of Pan American Health Org*. 1994; 27: 224-233.
20. Linhares AC, Gabbay YB, Freitas ES, da Rosa EST, Mascarenhas JDP, Loureiro ECB. Longitudinal study of rotavirus infections among children from Belém, Brazil. *Epidem Inf*. 1989; 102: 129-145.
21. Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JDP, Freitas RB, Oliveira CS, Bellesi N, Monteiro TF, Lins-Lainson Z, Ramos FLP, Valente AS. Estudo prospectivo das infecções

por rotavírus em Belém, Pará, Brasil: uma abordagem clínico-epidemiológica. *J Pediatr.* 1994; 70: 220-225.

22. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Breese JS, Glass RI. Hospitalizations associated with with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis.* 1998;177(1):13-7.

23. Hospital admissions attributable to rotavírus infection in England and Wales. *J Infect Dis.* 1996;174 Suppl 1: S12-8.

24. Ehrenkranz P, Lanata CF, Penny EM, Salazar-Lindo E, Glass RI. Rotavírus diarrhea disease burden in Peru: the need for rotavírus vaccine and its potencial cost savings. *Rev. Panam Salud Publica.* 2001; 10: 240-8.

25. Cunliffe NA, Kilpore PE, Breese JS, Steele AD, Luo N, Hart CA. Epidemiology of rotavirus diarrhea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. *Bull WHO* 1998; 76:525-537.

26. Gusmão, RHP, Mascarenhas JDP, Gabbay YB, Lins-Laison Z, Ramos FLT, Monteiro TAF, valente AS, Fagundes-Neto U, Linhares AC. Rotavirus subgroups, G serotypes, and electrophoretotypes in cases of nosocomial infantile diarrhoea in Belém, Brazil. *J Tropic Ped.* 1999; 45: 81-86.

27. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell SC, Glass RI, Estes MK, Picckering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavírus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1022-8.

28. Oliveira CS, Linhares AC. Rotavírus: aspectos clínicos e prevenção. *J Pediatr.* 1999; 75: S91-S102.

29. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull WHO* 1990; 68: 171-7.
30. Walker-Smith, Murch S. Gastroenteritis and its sequelae. In: Walker-Smith, Murch S. eds. *Diseases of the Small Intestine in Childhood*. Oxford: Isis Medical Media. 1999. p. 119-94.
31. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005; 15: 29-56.
32. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*. 1996; 174 (Suppl): 30-36.
33. Santos N, Lima RCC, Pereira CFA, Gouvea V. Detection of rotavirus types G8 and G10 among brazilian children with diarrhea *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2727-29.
34. Castello AA, Arvay ML, Glass RI, Gentsh J. Rotavirus strain surveillance in Latin America: A review of the last nine years. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S168-S172.
35. Cunliffe NA, Gondwe JS, Broadhead RL, Molyneux ME, Woods PA, Bresee JS, Glass RI, Gentsch JR, Hart CA. Rotavirus G and P types in children with acute diarrhea in Blantyre, Malawi, from 1997 to 1998: predominance of novel P[6]G8 strains. *J Med Virol*. 1999; 57: 308-12.
36. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotaviruses. *The Lancet*. 2002; 359: 640-42.



37. Gómara MI, Green J, Gray J. Rotaviruses: methods and protocols. In: Gray J, Desselberger U. *Methods in molecular medicine*. Totowa, NJ: Humana press; 2000. p. 182-6.
38. Hart CA, Cunliffe NA. Rotavirus and vaccines. *Postgraduate doctor middle east*. Volume 22, número 6: 182-86.
39. Arens M, Swierkosz EM. Detection of rotavirus by hybridization with a nonradioactive synthetic DNA probe and comparison with commercial enzyme immunoassays and silver-stained polyacrylamide gels. *J Clin Microbiol*. 1989; 27: 1277-79.
40. Atlindis M, Yavru S, Simsek A, Ozkul A, Ceri A, Koc H. Rotavirus infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel eletrophoresis. *Indian Pediatrics*. 2004; 41: 590-94.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illness: a primer for physicians. *MMWR* 2001; 50(No. RR-2): 1-69.
42. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine*. 1999; 17: 2207-2222.
43. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States. *MMWR* 1999; 48: 577-81.
44. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendations. *MMWR* 1999; 48: 1007.
45. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Pérez-Schael I, Palácios-Ruiz GM, Guerrero ML, Phua KB, Delem A, Hardt K. A rotavírus vaccine for prophylaxis of infants against rotavírus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S179-82.

46. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando um estudo observacional: estudos transversais e de caso-controle. Em: Hulley SB. Delineando a pesquisa clínica – uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre: Artmed; 2003; p. 127-30.
47. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica: elementos essenciais. São Paulo: Artmed; 2003; p. 84-102.
48. Ebrahim GJ, Sullivan KR. Métodos de Pesquisa em Saúde Materno-Infantil. Recife: edições Bagaço; 1996; p. 89-103.
49. Vanderlei , LCM, Silva GAP, Braga JU. Fatores de risco para internamento por diarreia aguda em crianças menores de dois anos: estudo de caso-controle. Cad Saúde Pública. 2003; 19: 455-63.
50. Falbo, AR. Óbitos por diarreia em crianças hospitalizadas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (HGP/IMIP). Estudo clínico e epidemiológico. [dissertação de mestrado]. Recife: Instituto Materno Infantil de Pernambuco; 1995.
51. Silva GAP, BarbalhoNMC, Silva AMF. Diarreia aguda em crianças: papel do rotavírus. Revista do IMIP 1990; 4(2): 98-100.
52. Costa PSS, Grisi SJFE, Cardoso DDP, Fiaccadori FS, Souza MBLD, Santos RAT. Manifestações clínicas e epidemiológicas das infecções por rotavírus A. Pediatría (São Paulo). 2004; 26: 151-58.
53. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Breese JS, Glass RI. The epidemiology of rotavírus diarrhea in Latin América. Anticipating rotavírus vaccines. Rev. Panam salud Publica. 2004; 16: 371-7.

54. Fernandes JV, Fonseca SMD, Azevedo JCV, Maranhão HS, Fonseca MHM, Dantas MT, Meissner RV. Rotavírus detection in feces of children with acute diarrhea. *J Pediatr.* 2000; 76: 300-4.
55. Alverca VA, Gomes TS, Silva MLR, Domingues ALS, Santos NSO. Incidência de gastroenterite infantil de etiologia viral em Juiz de Fora, Minas gerais, no período de janeiro a dezembro de 1998. *J Bras Patol.* 2000; 36: 219- 27.
56. Giordano MO, Ferreyra LJ, Isa, MB, Martinez LC, Yudowsky SI, Nates SV. The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba city, Argentina: an insight of disease burden. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2001; 43(4): 193-97.
57. Lee WS, Veerasingam PD, Goh AYT, Chua KB. Hospitalization of childhood rotavírus infection from Kuala Lumpur, Malaysia. *J Paediatr child health.* 2003; 39: 518-22.
58. Chang HGH, Glass RI, Smith PF, Cicirello HG, Holman RC, Morse DL. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 808-14.
59. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bédard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004; 22: 2013-17.
60. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Özkinay F, Özkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2003; 45:290-4.
61. Breese J, Fang ZY, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soenarto Y, Wilopo SA, Kilgore P, Kim JS, Kang JO, Lan WS, Gaik CL, Moe K, Chen KT, Jiraphongsa C, Pongsuwanna Y, Man NV, Tu PV, Luan LT, Hummelman E, Gentsh JR, Glass R and the members of the

Asian Rotavirus Surveillance Network. First report from the asian rotavirus surveillance network. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 988-95.

62. Vásquez ML, Mosquera M, Cuevas LE, González ES, Veras ICL, da Luz EO, Filho MB, Gurgel RQ. Incidência e fatores de risco de diarreia aguda e infecções respiratórias agudas em comunidades urbanas de Pernambuco, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 1999; 15: 163-71.

63. Oliveira CS, Gabbay YB, Ishak R, Linhares AC. Gastroenterites virais em: Farhat CK. *Infectologia pediátrica.* São Paulo: Atheneu; 1999. p. 394-413.

64. Nakagomi TN, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study. *J Infect Dis.* 2005; 192 (Suppl 1): S106-10.

65. BarnesGL, Uren E, Stevens KB, Bishop RF. Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne, Australia, from april 1980 to march 1993. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 133-8.

66. Nakagomi O, koshimura Y, Nakagomi T. Rotavirus vaccine in Japan and Austrália [letter]. *Lancet* 1999; 353: 1275.

67. Fucs Sc, Victora CG, Fachel J. Modelo hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada à investigação de fatores de risco para diarreia grave. *Rev Saúde Pública.* 1996; 30: 168-78.

68. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, Pickering LK, Matson DO. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infet Dis J* 2002; 21: 221-7.

69. Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Calva-Mercado J, Arias CF, Padilla-Noriega L, Guiscafré-Gallardo H. Prognóstico de la diarrea por rotavirus. *Salud Publica Mex* 2001; 43: 524-28.
70. Rodrigues J, Acosta VC, Candeias JMG, Souza LO, Filho FJC. Prevalence of diarrheogenic *Escherichia coli* and rotavirus among children from Botucatu, São Paulo state, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35: 1311-18.
71. Nakagomi T, Takahashi Y, Arisawa K, Nakagomi O. A high incidence of intussusception in Japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978-2002). *In press.*
72. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD. *Textbook of pediatric infectious disease.* Philadelphia, United States: Saunders; 2004; p. 2110-33.
73. Waterlow JC. *Protein energy malnutrition.* London Edward Arnold; 1992.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)