



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Caracterização epidemiológica de Gastroenterite
Aguda em idade pediátrica, no Centro Hospitalar
Cova da Beira, após a introdução da Vacinação
contra o Rotavírus**

Tânia Alexandra Loureiro de Matos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutora Sandra Manuela Silva Mesquita
Co-orientador: Professora Doutora Célia Maria Pinto Nunes

Covilhã, Maio de 2015

Pensamento

*“O guerreiro da luz não cai na armadilha da palavra “liberdade”.
Um guerreiro da luz está sempre comprometido.
É escravo do seu sonho, mas livre nos seus passos.”*

*In Guerreiro da Luz,
Paulo Coelho*

Dedicatória

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.
À minha irmã, pela motivação constante.

Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Sandra Mesquita pela paciência e constante disponibilidade durante o desenvolvimento do trabalho;

À minha coorientadora, Professora Doutora Célia Nunes, pelo interesse e confiança no meu trabalho, pela disponibilidade e pela força que sempre me transmitiu;

Aos telefonistas do CHCB pela paciência e alegria que sempre demonstraram;

A toda a minha família por sempre me apoiarem e me incentivarem ao longo de todo este percurso;

Agradeço em especial à minha mãe, por estar disponível em todos os momentos e por ser a pessoa com quem eu posso sempre contar;

A todos os meus amigos, em especial Joana Pedrosa, Luís Machado e Susana Oliveira, por estarem sempre presentes e tornarem os anos na Covilhã inesquecíveis;

Ao Duarte, pela paciência e compreensão ao longo destes anos.

Resumo

Introdução: A Gastroenterite Aguda representa a segunda causa de internamento mais frequente em Pediatria, destacando-se o Rotavírus como o principal agente etiológico desta patologia. Atualmente, estão disponíveis duas vacinas contra o Rotavírus, que demonstraram alta efetividade na redução da sua prevalência em países com altas taxas de vacinação, sendo também responsáveis por alterações epidemiológicas e sazonais desta patologia.

Objetivo: Este estudo teve como principal objetivo a caracterização epidemiológica das crianças internadas por Gastroenterite Aguda no Centro Hospitalar Cova da Beira, após a introdução das vacinas contra o Rotavírus no mercado português. Paralelamente, pretendeu-se estudar a evolução dos parâmetros epidemiológicos, clínicos e laboratoriais das Gastroenterites Agudas num período posterior às recomendações europeias a favor da vacinação contra o Rotavírus.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, através da consulta dos processos clínicos, envolvendo 372 crianças (entre os 0 e os 17 anos e 365 dias) internadas com o diagnóstico principal de Gastroenterite Aguda, no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Cova da Beira, no período compreendido entre os meses de Janeiro e Dezembro dos anos 2008, 2009, 2012 e 2013. Posteriormente, os dados foram analisados estatisticamente, por forma a verificar se as variáveis em estudo dependiam do ano considerado, assim como da Gastroenterite Aguda ser Rotavírus positivo ou negativo.

Resultados: Analisando a evolução ao longo dos 4 anos em estudo, verificou-se um aumento gradual e significativo da média de idades da amostra, com os valores a variarem entre 3,33 anos ($\pm 3,744$) em 2008 e 5,75 anos ($\pm 5,486$) em 2013 ($p\text{-value} = 0,025$). Em cada ano, constatou-se que a maioria dos episódios ocorreu no Inverno, registando-se variações significativas no que respeita à distribuição mensal, embora sem apresentarem uma tendência evolutiva ao longo dos anos ($p\text{-value} < 0,05$). Das 258 crianças da amostra que realizaram o teste de pesquisa rápida de antigénios nas fezes, o Rotavírus foi detetado em 52% destas, não existindo diferenças significativas na prevalência deste vírus entre os 4 anos ($p\text{-value} > 0,05$). Nenhuma das vacinas disponíveis contra o Rotavírus foi administrada na maioria das crianças internadas. Quando se compararam as Gastroenterites Rotavírus positivo e negativo, verificou-se que no primeiro grupo, a média de idades foi significativamente inferior ($p\text{-value} = 0,003$). Nos casos Rotavírus positivo, a maioria dos episódios ocorreu no Inverno, sendo que nos restantes ocorreu durante o Verão ($p\text{-value} = 0,003$). Concluiu-se que a duração do internamento ($p\text{-value} = 0,022$), a presença de febre ($p\text{-value} = 0,012$), sinais de desidratação ($p\text{-value} = 0,043$) e vómitos em maior frequência ($p\text{-value} < 0,1$) estão associados à presença de Rotavírus.

Conclusão: O Rotavírus foi o agente etiológico mais frequentemente detetado nesta amostra, sendo responsável por quadros clínicos de gravidade superior, continuando a representar uma importante causa de morbilidade em idade pediátrica nesta região. Neste estudo, para além do aumento da média de idades das crianças incluídas, não se verificou mais nenhuma das alterações epidemiológicas e sazonais detetadas noutros países, após a implementação da vacinação contra o Rotavírus, salientando-se a importância da elevação das taxas de vacinação, por forma a alcançar resultados semelhantes aos registados em países com altas taxas de vacinação.

Palavras-chave

Gastroenterite Aguda, Rotavírus, Pediatria, Vacinação

Abstract

Introduction: Acute gastroenteritis appears as the second most frequent cause of hospitalization in children, with Rotavirus representing the leading cause of Acute Gastroenteritis. Currently, there are two Rotavirus vaccines available, that have shown high effectiveness in reducing Rotavirus prevalence in countries with high vaccination coverage, while being also responsible for changes on epidemiological and seasonal patterns of Gastroenteritis.

Objective: The main goal of this study was to characterize epidemiologically the children hospitalized for Acute Gastroenteritis at the Cova da Beira Hospital, after Rotavirus vaccines commercialization in Portugal. At the same time, it was conducted a study to analyze the evolution of epidemiological, clinical, etiological and laboratorial parameters of Acute Gastroenteritis on a period posterior to the European recommendations in favor of Rotavirus vaccination.

Methods: A retrospective study was done by analyzing clinical charts of the 372 children (ages between 0 and 17 years and 365 days) hospitalized with the main diagnosis of Acute Gastroenteritis, at the Pediatric Service of Cova da Beira Hospital, within January and December of 2008, 2009, 2012 and 2013. Posteriorly, data were statistically analyzed to verify whether the variables included in this study were dependent on the year in question, as well as on the Acute Gastroenteritis being Rotavirus positive or negative.

Results: Analyzing the evolution throughout the four years in the study, a gradual and significant rise in the sample average age was verified, with values ranging from 3,33 years ($\pm 3,744$) on 2008 and 5,75 years ($\pm 5,486$) on 2013 ($p\text{-value} = 0,025$). On each year, most episodes occurred in Winter, with significant variations being registered in what concerns monthly distribution, although not representing evolution trends through the years ($p\text{-value} < 0,05$). 258 children of this sample were tested for the simultaneous qualitative detection of Rotavirus and Adenovirus in stool samples, with Rotavirus being detected on 52% of these children, with no significant differences existing on this virus prevalence between the years ($p\text{-value} > 0,05$). Most children hospitalized were not vaccinated against Rotavirus. When comparing Rotavirus positive and negative Gastroenteritis, a significantly smaller average age on the first group was detected ($p\text{-value} = 0,003$). On Rotavirus positive cases, most Acute Gastroenteritis episodes occurred during Winter, opposing to the remaining cases where most episodes occurred during Summer ($p\text{-value} = 0,003$). Average hospitalization duration ($p\text{-value} = 0,022$), fever presence ($p\text{-value} = 0,012$), dehydration presence ($p\text{-value} = 0,043$) and vomiting with higher frequency ($p\text{-value} < 0,1$) were associated with the presence of Rotavirus.

Conclusion: Rotavirus was the etiological agent most frequently detected on this sample, being responsible for clinical outputs with higher severity, while remaining an important morbidity cause in pediatric age at this hospital. In this study, besides the rise in children mean age from 2008 to 2013, none of the epidemiological and seasonal changes registered after the implementation of Rotavirus vaccination were found, highlighting the importance of achieving higher vaccination rates, in order to attain similar results to the ones registered on countries with high vaccination coverage.

Key Words

Acute Gastroenteritis, Rotavirus, Pediatrics, Immunization

Índice

Pensamento	ii
Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Hipóteses	3
2. Métodos	4
1. Tipo de estudo e participantes	4
2. Recolha de dados e variáveis	4
3. Análise estatística	5
3. Resultados	6
3.1 Caracterização da Amostra	6
3.1.1 Caracterização Epidemiológica	6
3.1.2 Caracterização Clínica	8
3.1.3 Caracterização Etiológica	9
3.1.4 Caracterização Laboratorial	11
3.1.5 Vacinação contra o Rotavírus	12
3.2 Comparação entre GEA Rotavírus Positivo e Negativo	13
3.2.1 Caracterização Epidemiológica	13
3.2.2 Caracterização Clínica	15
3.2.3 Caracterização Etiológica	16
3.2.4 Caracterização Laboratorial	17
3.2.5 Vacinação contra o Rotavírus	18
4. Discussão	19
4.1 Limitações	23
5. Conclusões	24
6. Bibliografia	26
Anexos	29
Anexo I: Autorizações do Conselho de Administração	30

Anexo II: Variáveis incluídas no estudo	34
Anexo III: Verificação dos pressupostos para a utilização da estatística paramétrica ..	36
Anexo IV: Tabela de Comparações Múltiplas	38
Anexo V: Distribuição mensal de todos os episódios de GEA e de GEA por RV de acordo com o ano e nos casos RV Positivo e Negativo	40
Anexo VI: Características Laboratoriais da amostra por ano (continuação)	43
Anexo VII: Relação entre a presença de Sinais de Desidratação e os níveis de Ureia ..	45
Anexo VIII: Taxas de Vacinação contra o RV da UCSP da Covilhã e do Fundão	47

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição por anos das crianças incluídas na amostra

Figura 2: Distribuição da amostra quanto à administração da vacina contra o Rotavírus

Figura 3: Distribuição da amostra de acordo com a realização do *CerTest* Rotavírus-Adenovírus

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição mensal das GEA por ano

Gráfico 2: Distribuição mensal das GEA por RV por ano

Gráfico 3: Etiologia das GEA no período em estudo (n=160)

Gráfico 4: Distribuição mensal das GEA RV Negativo e Positivo

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características Epidemiológicas da amostra por ano

Tabela 2: Características Clínicas da amostra por ano

Tabela 3: Realização do *CerTest* Rotavírus-Adenovírus ao longo dos anos

Tabela 4: Características Etiológicas da amostra por ano

Tabela 5: Características Laboratoriais da amostra por ano

Tabela 6: Vacinação contra o RV por ano

Tabela 7: Comparação das Características Epidemiológicas nos casos RV positivo e negativo

Tabela 8: Comparação das Características Clínicas nos casos RV positivo e negativo

Tabela 9: Comparação da Pesquisa Etiológica nos casos RV positivo e negativo

Tabela 10: Comparação das Características Laboratoriais nos casos RV positivo e negativo

Tabela 11: Relação entre a Vacinação contra o RV e a presença ou ausência de RV

Tabela A2.1: Variáveis incluídas no estudo

Tabela A3.1: Verificação dos pressupostos da normalidade para as variáveis Idade e Duração do Internamento relativos ao ano em estudo

Tabela A3.2: Verificação dos pressupostos da normalidade para as variáveis Idade e Duração do Internamento relativos aos casos RV Positivo e Negativo

Tabela A4.1: Comparações múltiplas das ordens (LSD) entre a média de idades nos 4 anos

Tabela A5.1: Distribuição mensal dos episódios de GEA por ano

Tabela A5.2: Distribuição mensal dos episódios de GEA nos casos RV Positivo e Negativo

Tabela A5.3: Distribuição mensal dos episódios de GEA por RV por ano

Tabela A6.1: Características Laboratoriais da amostra por ano (continuação)

Tabela A7.1: Relação entre a presença de Sinais de Desidratação e os níveis de Ureia

Tabela A8.1: Vacinação contra o RV de acordo com a vacina e o ano

Tabela A8.2: Taxas de Vacinação contra o RV por ano

Lista de Acrónimos

ACeS	Agrupamento dos Centros de Saúde
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas
ESPID	Sociedade Europeia de Doenças infecciosas Pediátricas
GEA	Gastroenterite Aguda
PCR	Proteína-C Reativa
RV	Rotavírus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
UCSP	Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

1. Introdução

A Gastroenterite Aguda (GEA), caracterizada pelo início súbito de diarreia com ou sem vômitos, é uma patologia frequente na idade pediátrica, particularmente durante os primeiros anos de vida, representando a segunda causa mais frequente de Internamento em Pediatria, logo após as infeções respiratórias virais [1,2,3].

A nível mundial, a diarreia continua a ser uma das principais causas de mortalidade em crianças com menos de 5 anos. Na Europa, estima-se que a incidência de diarreia varie entre 0,5 a 1,9 episódios por criança por ano, em crianças até aos 3 anos de idade. Nos países desenvolvidos, apesar dos níveis de mortalidade não serem, atualmente, relevantes, a GEA continua a ser uma das principais causas de morbilidade na infância, constituindo um encargo significativo para os serviços de saúde [3, 4, 5, 6].

A GEA pode ser causada por vírus, bactérias ou protozoários. Nos últimos anos, com a melhoria da saúde pública, tem-se verificado uma diminuição da incidência dos dois últimos agentes etiológicos, ao contrário do que acontece com os vírus, que representam os agentes mais frequentes e cuja incidência parece estar a aumentar em alguns países [1, 4, 6, 7].

A nível mundial, o Rotavírus (RV), o Adenovírus e o Norovírus são os principais responsáveis pela GEA de etiologia viral [5,8]. De entre estes, o RV destaca-se como a principal causa de GEA na infância, com a maioria das infeções a ocorrerem entre os 6 e os 23 meses [5]. Na União Europeia, antes da introdução de vacinas contra o RV, eram atribuídas, por ano, a este vírus, 231 mortes, mais de 87 000 internamentos e quase 700 000 episódios de urgência, em crianças com idade inferior a 5 anos [9,10]. Em Portugal, os dados são escassos, no entanto alguns estudos realizados confirmaram o RV como principal agente etiológico de GEA, com taxas de deteção de RV a variar entre os 28,9% e os 34,5% nas várias regiões do país [2,11, 12].

Nos climas temperados, as gastroenterites por RV ocorrem, predominantemente, nos meses de Inverno e estão associadas a apresentações clínicas de maior gravidade, com necessidade mais frequente de internamento [8].

A proteína G e a proteína P, duas proteínas presentes na cápside externa do RV, definem os seus genótipos, sendo já conhecidas mais de 60 combinações G-P, das quais se destacam cinco delas - G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] - que em conjunto representam, aproximadamente, 90% de todas as estirpes identificadas a nível mundial. Apesar da predominância destes genótipos, verifica-se a existência de variabilidade natural na sua prevalência, tanto a nível geográfico como temporal [13,14].

A identificação do agente etiológico, apesar de, habitualmente, não condicionar a alteração terapêutica, revela-se sem dúvida importante, nomeadamente no que respeita ao prognóstico. Atualmente, estão disponíveis testes rápidos para deteção de antigénios virais nas fezes que permitem a identificação rápida de alguns dos agentes etiológicos mais frequentes [8]. O laboratório de Microbiologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) utiliza o teste rápido imunocromatográfico, *CerTest* Rotavírus-Adenovírus, que permite a deteção qualitativa

simultânea de RV e Adenovírus em amostras de fezes, com uma sensibilidade superior a 99% e uma especificidade de 98% para a deteção de RV [15].

Atualmente, encontram-se disponíveis duas vacinas vivas, atenuadas, orais, contra o RV - *Rotarix*® e *RotaTeq*®, com perfis de eficácia e segurança similares, que foram introduzidas a nível mundial, e comercializadas em Portugal, a partir de 2006 [9,13,16]. A vacina *Rotarix*® é uma vacina monovalente, desenvolvida a partir de uma estirpe de RV com o genótipo G1P[8], enquanto que a vacina *RotaTeq*® é uma vacina pentavalente, desenvolvida com os genótipos G1, G2, G3, G4 e P[8] [13,14]. Em 2008, a Sociedade Europeia de Doenças infecciosas Pediátricas (ESPID) e a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas (ESPGHAN) recomendaram a vacinação universal contra o RV. Em 2009, a Sociedade Portuguesa de Pediatria deu o seu parecer a favor desta vacinação, no entanto, nenhuma delas se encontra incluída no atual Plano Nacional de Vacinação [11]. Portugal encontra-se entre os países com taxas de vacinação moderadas, com taxas de 37%, 45% e 41 % nos anos de 2010, 2011 e 2012, respetivamente [17,18].

Vários estudos recentes, demonstraram a alta efetividade destas vacinas na redução do número de internamentos e de visitas ao serviço de urgência por GEA, efeitos verificados não só nas GEA por RV, como também nas GEA por outras causas, mesmo em países com uma taxa de vacinação moderada [18,19]. Em países com elevadas taxas de vacinação, para além do impacto na incidência de RV, detetaram-se adiamentos, de cerca de 1 a 2 meses, nos picos epidémicos anuais, bem como um aumento na idade média de acometimento de infeções por RV [9].

Com a introdução das vacinas contra o RV, foram previstos aumentos na incidência de Norovírus na comunidade, que representa neste momento 18% das hospitalizações por GEA, sendo já a principal causa de hospitalização em alguns países com altas taxas de vacinação [20].

1.1 Objetivos

Este estudo teve como objetivo principal a caracterização epidemiológica das crianças internadas por GEA no CHCB, após a introdução das vacinas contra o RV, no mercado português. Paralelamente, pretendeu-se estudar a evolução dos parâmetros epidemiológicos, clínicos, etiológicos e laboratoriais das GEA, num período posterior às recomendações europeias a favor da vacinação contra o RV. Nesse sentido, foram analisados os dados relativos aos dois primeiros anos após estas recomendações (2008 e 2009) assim como os dados referentes aos anos 2012 e 2013.

O estudo englobou ainda os seguintes objetivos específicos:

- Determinar a prevalência dos principais agentes etiológicos de GEA no CHCB, em especial do Rotavírus;
- Perceber se existe uma relação entre a presença de Rotavírus e as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais do episódio de internamento;

- Determinar a percentagem de crianças internadas por GEA vacinadas contra o Rotavírus;
- Verificar se existem diferenças nos padrões epidemiológicos, clínicos, etiológicos e laboratoriais das GEA ao longo dos anos;
- Averiguar se as alterações epidemiológicas e clínicas relacionadas com o impacto da vacinação contra o Rotavírus também se verificam nesta amostra.

1.2 Hipóteses

No seguimento dos objetivos gerais e específicos definidos, colocam-se as seguintes hipóteses:

Hipótese 1: As GEA por RV apresentaram quadros clínicos de maior gravidade, em relação às GEA por outras causas;

Hipótese 2: O número de internamentos por RV diminuiu significativamente, após a introdução da vacinação contra o RV;

Hipótese 3: A média de idades das crianças internadas por GEA aumentou significativamente, após a introdução da vacinação contra o RV;

Hipótese 4: Verificou-se um adiamento dos picos epidémicos anuais dos episódios de GEA, após a introdução da vacinação contra o RV.

2. Métodos

2.1 Tipo de Estudo e Participantes

Estudo retrospectivo, efetuado com base na consulta de processos clínicos de pacientes em idade pediátrica (entre os 0 e os 17 anos e 365 dias), internados com o diagnóstico principal de GEA, no Serviço de Pediatria do CHCB, no período compreendido entre os meses de Janeiro e Dezembro dos anos 2008, 2009, 2012 e 2013.

No estudo foram incluídos os casos correspondentes aos códigos 0030, 0091, 00861 e 00862, da Classificação Internacional de Doenças - 9ª edição (ICD-9), em utilização nos referidos anos, no CHCB, que correspondem a Gastroenterite por Salmonella, Colite, Enterite e Gastroenterite de origem infecciosa presumível, Enterite devida a Rotavírus e Enterite devida a Adenovírus, respetivamente. Em todos os restantes códigos desta classificação relacionados com a GEA não foram encontrados episódios neste centro hospitalar.

De entre os 376 casos inicialmente considerados, 4 foram excluídos por informação insuficiente nos processos clínicos.

O protocolo para a realização do estudo foi aprovado pela comissão de Ética do CHCB, bem como pela administração do mesmo centro hospitalar. (Anexo I)

2.2 Recolha de Dados e Variáveis

Através da consulta dos processos clínicos dos pacientes, efetuou-se a caracterização epidemiológica, clínica, etiológica e laboratorial dos episódios de GEA. As variáveis pesquisadas encontram-se descritas na tabela A2.1, Anexo II.

Considerou-se a presença de febre, sempre que se verificou uma temperatura corporal axilar acima de 38°C, inclusive. Os pacientes foram classificados como desidratados, quando se encontrava referida a presença de olhos encovados, mucosas secas, língua saburrosa ou redução da prega cutânea.

A variável “dejeções” foi avaliada quanto à frequência, tendo os dados sido agrupados em 2 categorias: “Pouco Frequente” e “Frequente”, de acordo com o número de episódios ocorridos em 24 horas. Os casos em que a frequência de dejeções foi inferior a 5, foram incluídos na primeira categoria e aqueles com frequência superior ou igual a 5 foram incluídos na segunda categoria. Quanto à variável “vómitos”, de forma similar, foi agrupada nas categorias: “Pouco Frequente” e “Frequente”, com critérios idênticos.

Os valores das análises laboratoriais obtidos foram classificados de acordo com os valores de referência do serviço de patologia clínica do CHCB.

Adicionalmente, com o objetivo de apurar se as vacinas contra o RV, *RotaTeq*® ou *Rotarix*®, foram administradas, foi aplicado um inquérito telefónico aos familiares de todas as crianças internadas nascidas a partir de 2006, ano em que estas vacinas foram introduzidas no mercado português.

2.3 Análise Estatística

Os dados foram analisados através do *software* estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 21.

Inicialmente, efetuou-se a análise descritiva do dados, através do cálculo das frequências absolutas e relativas (%), no caso das variáveis qualitativas, bem como da média e desvio padrão, no caso das variáveis quantitativas.

Para verificar a existência de diferenças significativas relativamente às variáveis nominais entre os 4 anos englobados no estudo, bem como entre as crianças com RV positivo e negativo, recorreu-se ao teste do qui-quadrado ou ao teste exato de *Fisher*, quando mais de 20% das células das tabelas de contingência apresentaram uma frequência esperada inferior a 5 [21,22].

Com o objetivo de verificar a possível existência de diferenças significativas, no que respeita às variáveis idade e duração do internamento, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney*, para efetuar a comparação entre as crianças com RV positivo e negativo, e o teste de *Kruskal-Wallis*, para efetuar a comparação entre os 4 anos em estudo, uma vez que em nenhum dos casos se verificou o pressuposto da normalidade, necessário para a utilização dos testes paramétricos *t-student* e *one-way ANOVA*, respetivamente [21,22].

Para testar o pressuposto da normalidade das variáveis em estudo foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, sempre que as dimensões das variáveis o permitiam ($n \geq 30$) e o teste de *Shapiro-Wilk*, para dimensões reduzidas ($n < 30$) [21,22]. (Anexo III)

3. Resultados

3.1 Caracterização da Amostra

Ao longo dos anos analisados, 2008, 2009, 2012 e 2013, registaram-se, respetivamente, 137, 92, 54 e 93 internamentos por GEA, com a codificação anteriormente mencionada, o que representa um total de 376 casos. No entanto, por motivos de insuficiência de dados nos processos clínicos dos pacientes, 4 destes casos foram excluídos do estudo, passando, assim, a amostra a ser constituída por 372 pacientes, com 136, 92, 52 e 92 internamentos em 2008, 2009, 2012 e 2013, respetivamente. (Figura 1)

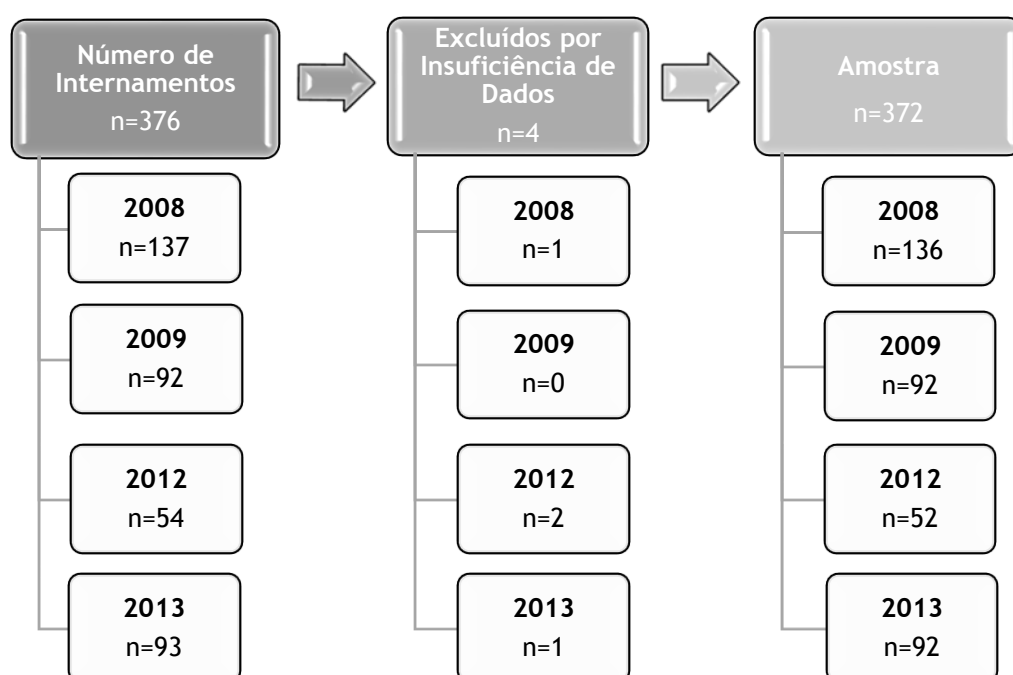


Figura 1: Distribuição por anos das crianças incluídas na amostra.

3.1.1 Caracterização Epidemiológica

Observando a Tabela 1, verifica-se que a média de idades da amostra total foi de 4,17 anos ($\pm 4,608$), com os valores a variarem entre um valor mínimo de 0 anos e um valor máximo de 17 anos de idade. Existe uma variação estatisticamente significativa no que respeita à média de idades de cada um dos 4 anos envolvidos no estudo ($p\text{-value} = 0,025$). Por forma a determinar qual ou quais os anos em que estas diferenças foram significativas, realizou-se o teste de comparações múltiplas das ordens (LSD), cujos resultados são apresentados na Tabela A4.1, Anexo IV. Através da análise desta tabela, é possível verificar que a média de 5,75 anos ($\pm 5,486$), registada no ano de 2013, apresenta um valor significativamente superior ao registado nos anos 2008 e 2009.

Esta amostra apresentou uma distribuição semelhante entre sexos, com 52,7% das crianças do sexo masculino e 47,3% do sexo feminino. Na maioria dos casos não se verificou a ocorrência de GEA com contexto epidemiológico, quer familiar ou escolar.

A maioria dos episódios de GEA ocorreu durante o Outono (28,5%) e o Inverno (31,2%), no entanto a distribuição sazonal variou significativamente ao longo dos 4 anos (p -value < 0,05). Os anos 2008 e 2013, apresentaram uma distribuição semelhante, com 66,9% e 66,3% dos casos, respetivamente, a ocorrerem durante as estações mais frias, Outono e Inverno. No que respeita aos anos 2009 e 2012, a diferença não é tão acentuada entre as duas estações do ano mais frias (Outono e Inverno) e as duas estações mais quentes (Primavera e Verão), porém, foi também durante o Inverno que ocorreram a maioria dos episódios de GEA registados durante estes anos.

Tabela 1 - Características Epidemiológicas da amostra por ano

Variável		Total n=372	2008 n=136	2009 n=92	2012 n=52	2013 n=92	p -value
Idade	Média ± DP (anos)	4,17 ± 4,608	3,33 ± 3,744	4,02 ± 4,676	3,83 ± 4,251	5,75 ± 5,486	0,025* ^{#1}
	Género	Masculino	196 (52,7%)	65 (47,8%)	62 (67,4%)	22 (42,3%)	47 (51,1%)
Feminino		176 (47,3%)	71 (52,2%)	30 (32,6%)	30 (57,7%)	45 (48,9%)	
Contexto Familiar	Não	301 (80,9%)	112 (82,4%)	75 (81,5%)	41 (78,8%)	73 (79,3%)	0,924 ^{#2}
	Sim	71 (19,1%)	24 (17,6%)	17 (18,5%)	11 (21,2%)	19 (20,7%)	
Contexto Escolar	Não	340 (91,4%)	120 (88,2%)	89 (96,7%)	48 (92,3%)	83 (90,2%)	0,150 ^{#2}
	Sim	32 (8,6%)	16 (11,8%)	3 (3,3%)	4 (7,7%)	9 (9,8%)	
Estação do ano	Inverno	116 (31,2%)	40 (29,4%)	31 (33,7%)	16 (30,8%)	29 (31,5%)	0,000* ^{#2}
	Primavera	60 (16,1%)	9 (6,6%)	29 (31,5%)	12 (23,1%)	10 (10,9%)	
	Verão	90 (24,2%)	36 (26,5%)	19 (20,7%)	14 (26,9%)	21 (22,8%)	
	Outono	106 (28,5%)	51 (37,5%)	13 (14,1%)	10 (19,2%)	32 (34,8%)	

*: p -value < 0,05

#1: Teste de *Kruskal-Wallis*

#2: Teste do Qui-Quadrado

A distribuição mensal dos episódios de GEA também variou significativamente consoante o ano em análise (p -value < 0,05). (Tabela A5.1, Anexo V) Através da análise do Gráfico 1, foi possível perceber a existência de épocas do ano em que houve maior incidência de episódios de GEA. Em 2008, verificou-se um pico de GEA durante o mês de Outubro, nos anos de 2009 e 2012, a maioria dos episódios ocorreram durante o mês de Março, enquanto que no ano de 2013, o pico de GEA ocorreu no mês de Dezembro.

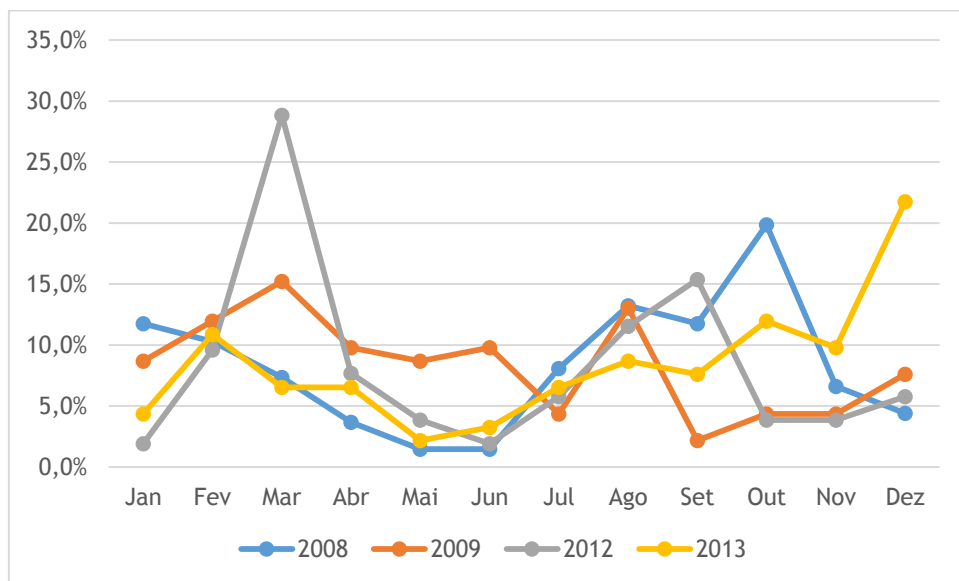


Gráfico 1: Distribuição mensal das GEA por ano

3.1.2 Caracterização Clínica

Analisando a Tabela 2, é possível verificar que entre os 4 anos estudados, não foram detetadas diferenças significativas no que respeita à duração do internamento, que apresentou uma média global de cerca de 3 dias ($3,23 \pm 2,045$), com valores a variar entre 1 e 18 dias. A presença de febre, verificada em 50% dos casos, a associação com sinais e sintomas de infeção do trato respiratório, presentes em 26,1%, bem como a presença de sinais de desidratação, que ocorreram em 57,5% dos casos, também não dependeram do ano considerado ($p\text{-value} > 0,05$).

Relativamente às dejeções, no global, estas foram pouco frequentes em 50,8% dos casos e frequentes em 49,2%. Esta distribuição aproximada entre as duas categorias verificou-se em todos os anos, com exceção do ano de 2009, onde se verificaram dejeções frequentes em 64,1% dos casos. A diferença foi significativa considerando os 4 anos estudados ($p\text{-value} = 0,007$).

Na maioria dos episódios de GEA analisados, os vómitos foram frequentes (71,2%). Verificou-se uma diferença significativa entre a presença de vómitos frequentes e pouco frequentes no que respeita aos anos considerados ($p\text{-value} = 0,001$). No ano de 2013, comparativamente aos restantes anos analisados, a ocorrência de vómitos frequentes verificou-se numa menor percentagem de casos (54,3%).

Tabela 2: Características Clínicas da amostra por ano

Variável		Total n=372	2008 n=136	2009 n=92	2012 n=52	2013 n=92	p-value
Duração do Internamento	Média ± DP (dias)	3,23 ± 2,045	3,23 ± 2,029	3,67 ± 2,529	2,88 ± 1,395	2,97 ± 1,763	0,101 ^{#1}
	Febre						
	Não	186 (50%)	66 (48,5%)	41 (44,6%)	32 (61,5%)	47 (51,1%)	0,260 ^{#2}
	Sim	186 (50%)	70 (51,5%)	51 (55,4%)	20 (38,5%)	45 (48,9%)	
Sinais e Sintomas Respiratórios	Não	275 (73,9%)	103 (75,7%)	61 (66,3%)	40 (76,9%)	71 (77,2%)	0,291 ^{#2}
	Sim	97 (26,1%)	33 (24,3%)	31 (33,7%)	12 (23,1%)	21 (22,8%)	
Sinais de Desidratação	Não	158 (42,5%)	56 (41,2%)	40 (43,5%)	22 (42,3%)	40 (43,5%)	0,984 ^{#2}
	Sim	214 (57,5%)	79 (58,8%)	52 (56,5%)	30 (57,7%)	52 (56,5%)	
Dejeções	Pouco Frequente	189 (50,8%)	75 (55,1%)	33 (35,9%)	26 (50,0%)	55 (59,8%)	0,007 ^{*,#2}
	Frequente	183 (49,2%)	61 (44,9%)	59 (64,1%)	26 (50,0%)	37 (40,2%)	
Vómitos	Pouco Frequente	107 (28,8%)	34 (25,0%)	19 (20,7%)	12 (23,1%)	42 (45,7%)	0,001 ^{*,#2}
	Frequente	265 (71,2%)	102 (75,0%)	73 (79,3%)	40 (76,9%)	50 (54,3%)	

*: p-value < 0,05

#1: Teste de Kruskal-Wallis

#2: Teste de Qui-Quadrado

3.1.3 Caracterização Etiológica

Observando a Tabela 3 conclui-se que a realização do teste rápido para a deteção de antigénios (*CerTest* Rotavírus - Adenovírus) foi efetuada em 69,4% (n=258) de todos os casos da amostra. Este valor reflete variações significativas entre os vários anos em análise (p-value < 0,05), com taxas de realização superiores nos anos de 2008 (80,9%) e 2009 (77,2%), em relação aos anos 2012 (67,3%) e 2013 (45,7%).

Tabela 3: Realização do *CerTest* Rotavírus-Adenovírus ao longo dos anos

Variável		Total n=372	2008 n=136	2009 n=92	2012 n=52	2013 n=92	p-value
<i>CerTest</i> Rotavírus-Adenovírus	Não Realizado	114 (30,6%)	26 (19,1%)	21 (22,8%)	17 (32,7%)	50 (54,3%)	0,000 ^{*,#2}
	Realizado	258 (69,4%)	110 (80,9%)	71 (77,2%)	35 (67,3%)	42 (45,7%)	

*: p-value < 0,05

#2: Teste do Qui-Quadrado

Tal como apresentado na Tabela 4, verifica-se que nas 258 crianças nas quais foi realizado este teste rápido, o resultado foi positivo para RV em 52% (n= 134) das crianças, sendo que em 3,9% das mesmas, se detetou a presença simultânea de RV e Adenovírus (n=10). O Adenovírus foi detetado isoladamente em 4 casos, correspondendo a 1,6% das crianças.

No Gráfico 2 encontra-se representada a distribuição mensal de GEA por RV em cada um dos anos em estudo.

A coprocultura foi realizada em 205 crianças, apresentando resultados negativos em 89,3% dos casos (n=183). Nas 22 amostras em que os resultados foram positivos, as bactérias da espécie *Salmonella* constituíram o agente etiológico bacteriano mais frequentemente encontrado (7,8%, n=16), seguidas pela espécie *Campylobacter* (2,0%, n=4) e por fim as espécies *Yersinia* e *Plesiomonas* (0,5%, n=1).

Tanto no que respeita ao teste rápido de deteção de antigénios virais, como no que respeita à coprocultura, podemos concluir que os resultados são independentes dos anos em que foram realizados (*p-values* > 0,05).

O Gráfico 3 apresenta a distribuição etiológica nos 160 casos desta amostra, em que foi possível determinar um agente etiológico, quer através do *CerTest* Rotavírus-Adenovírus, quer recorrendo à coprocultura, destacando-se a deteção de RV isoladamente em 122 das crianças englobadas no estudo.

Tabela 4: Características Etiológicas da amostra por ano

Variável	Total	2008	2009	2012	2013	<i>P-value</i>	
Cer-Test: Rotavírus Adenovírus	n=258	n=110	n=71	n=35	n=42	0,280 [#]	
	Negativo	120 (46,5%)	50 (45,5%)	35 (49,3%)	13 (37,1%)		22 (52,4%)
	Rotavírus	124 (48,1%)	54 (49,1%)	31 (43,7%)	21 (60,0%)		18 (42,9%)
	Adenovírus	4 (1,6%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)		2 (4,8%)
	Rotavírus e Adenovírus	10 (3,9%)	6 (5,5%)	3 (4,2%)	1 (2,9%)		0 (0,0%)
Coprocultura	n=205	n=86	n=58	n=29	n=32	0,089 [#]	
	Negativo	183 (89,3%)	73 (84,9%)	53 (91,4%)	28 (96,6%)		29 (90,6%)
	Yersinia	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0%)		1 (3,1%)
	Campylobacter	4 (2,0%)	3 (3,5%)	0 (0,0%)	0 (0%)		1 (3,1%)
	Salmonella	16 (7,8%)	10 (11,6%)	5 (8,6%)	0 (0%)		1 (3,1%)
	Plesiomonas	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)		0 (0%)

[#]: Teste exato de Fisher

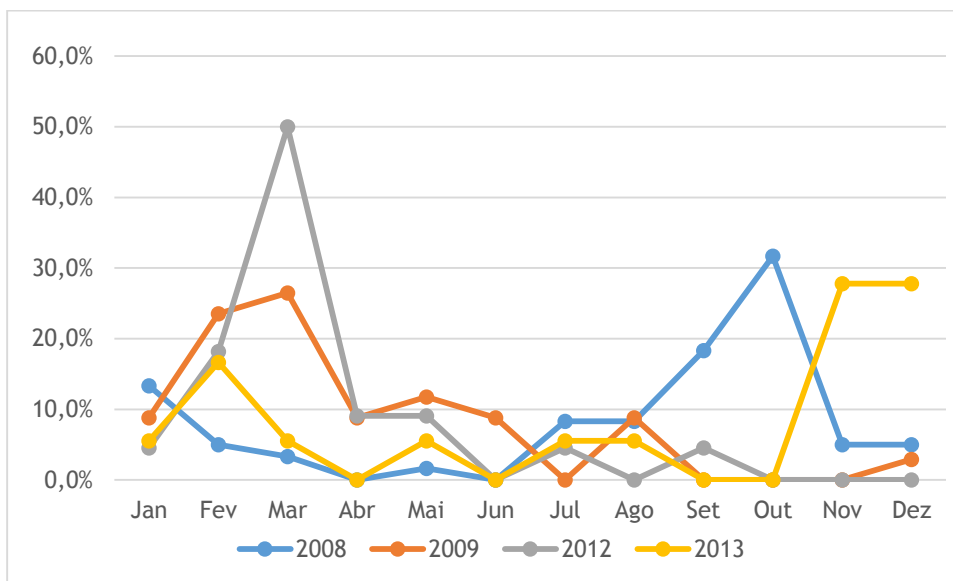


Gráfico 2: Distribuição mensal das GEA por RV por ano

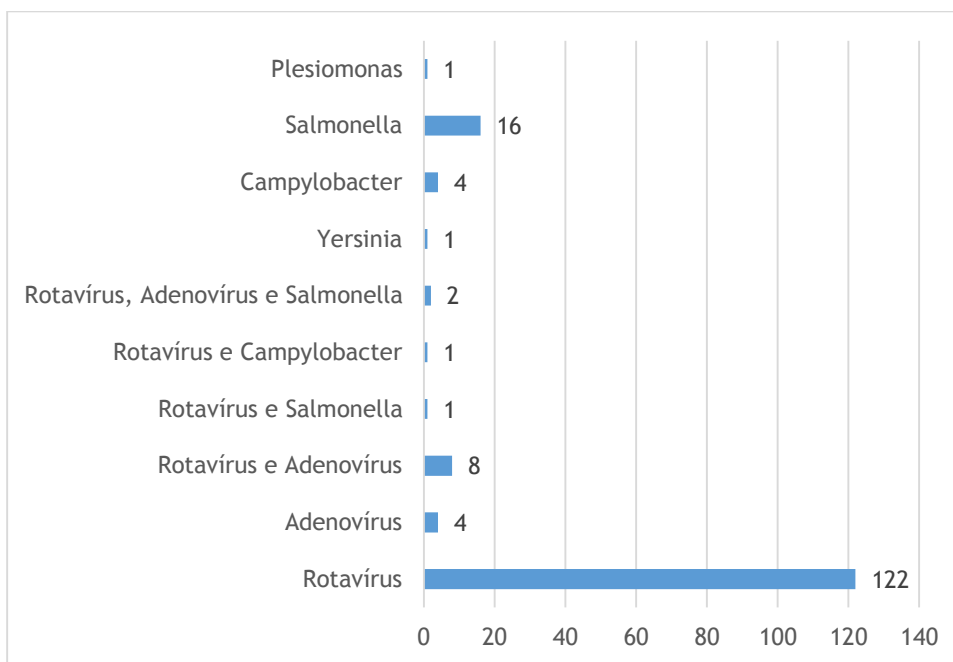


Gráfico 3: Etiologia das GEA no período em estudo (n=160)

3.1.4 Características Laboratoriais

Tendo em conta que, tanto a quantidade, como o tipo de exames complementares de diagnóstico (ECDs) requisitados, se revelou bastante variável ao longo dos 4 anos em estudo, apenas se destaca o valor da contagem de leucócitos, com a maioria dos casos a apresentar valores dentro da faixa normal (61,4%), assim como o valor da Proteína C- Reativa (PCR), que aparece elevado em 50,2% dos casos. (Tabela 5)

A contagem de leucócitos apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os 4 anos analisados ($p\text{-value} < 0,05$). Salienta-se o ano de 2013 em que, na maioria dos casos, se verificou a presença de leucocitose (65,3%), contrariamente aos restantes anos, 2008,

2009 e 2012, cujos valores dos leucócitos se encontraram elevados, apenas em 25,9%, 23,4% e 26,3% dos casos, respetivamente.

Tabela 5: Características Laboratoriais da amostra por ano

Variável	Total	2008	2009	2012	2013	p-value
	n=215	n=58	n=47	n=38	n=72	
Leucócitos	Normal 132 (61,4%)	43 (74,1%)	36 (76,6%)	28 (73,7%)	25 (34,7%)	0,000*,#2
	Elevado 83 (38,6%)	15 (25,9%)	11 (23,4%)	10 (26,3%)	47 (65,3%)	
	n=258	n=73	n=53	n=28	n=29	
PCR	Normal 108 (49,8%)	28 (46,7%)	19 (40,4%)	21 (56,8%)	40 (54,8%)	0,347*,#2
	Elevado 109 (50,2%)	32 (53,3%)	28 (59,6%)	16 (43,2%)	33 (45,2%)	

*: p-value < 0,05

#2: Teste Qui-Quadrado

3.1.5 Vacinação contra o Rotavírus

No sentido de averiguar se as crianças internadas teriam sido vacinadas contra o RV, foi aplicado um inquérito telefónico às 234 crianças da amostra (62,3%) nascidas a partir de 2006, ano de introdução das vacinas no mercado português. No entanto, apenas foi possível determinar a eventual administração da vacina em 178 destas crianças, sendo que 40 (22,5%) das mesmas foram vacinadas contra o RV. (Figura 2)

A vacinação contra o RV não variou significativamente entre os anos analisados, verificando-se que, na maioria das crianças internadas, nenhuma das vacinas foi administrada. (Tabela 6)

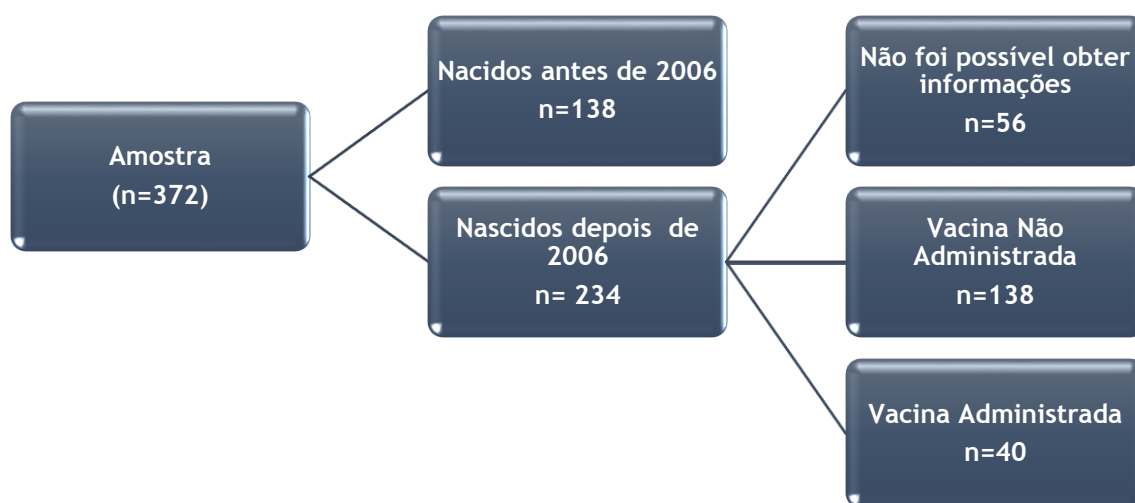


Figura 2: Distribuição da amostra quanto à administração da vacina contra o Rotavírus

Tabela 6: Vacinação contra o RV por ano

Variável		Total (n=178)	2008 (n=56)	2009 (n=42)	2012 (n=33)	2013 (n=47)	<i>p-value</i>
Vacina Rotavírus	Não administrada	138 (77,5%)	48 (85,7%)	32 (76,2%)	24 (72,7%)	34 (72,3%)	0,339 ^{#2}
	Administrada	40 (22,5%)	8 (14,3%)	10 (23,8%)	9 (27,3%)	13 (27,7%)	

#2: Teste do Qui-quadrado

3.2 Comparação entre GEA Rotavírus Positivo e Negativo

O teste rápido para deteção de antígenos virais nas fezes foi realizado em 258 crianças, de entre as quais 134 (52%) apresentaram RV positivo nas fezes e 124 apresentaram um resultado negativo para este vírus. (Figura 3)

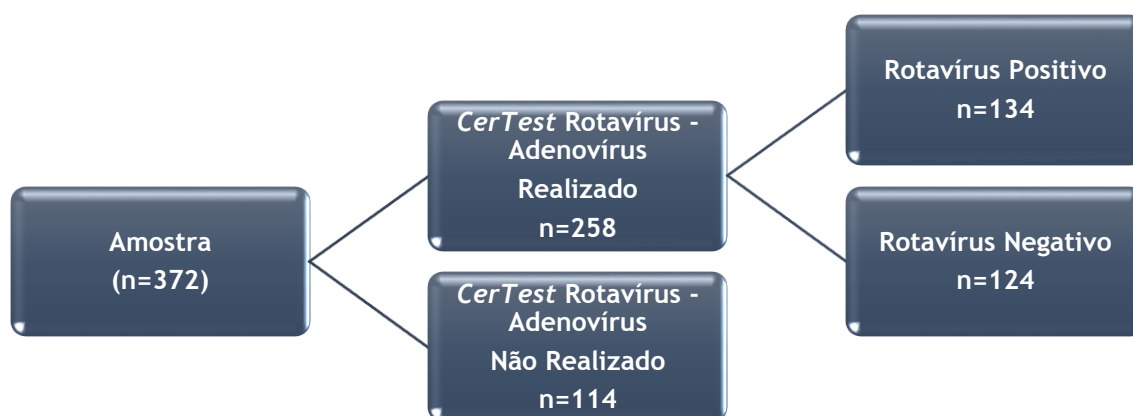


Figura 3: Distribuição da amostra de acordo com a realização do CerTest Rotavírus-Adenovírus

3.2.1 Caracterização Epidemiológica

Através da análise da Tabela 7, conclui-se que existem diferenças significativas entre os dois grupos, nomeadamente no que respeita às variáveis idade, contexto familiar e estação do ano.

Existe uma diferença significativa entre a média de idades destes dois grupos (*p-value* = 0,003), sendo que a média mais baixa corresponde às crianças com RV detetado nas fezes ($2,13 \pm 2,703$).

Relativamente à distribuição sazonal, verificaram-se diferenças significativas quanto ao período de maior incidência anual entre os casos com RV positivo e negativo (*p-value* = 0,003). A maioria dos episódios RV positivo ocorreu durante o Inverno (41,8%) e uma minoria ocorreu durante o Verão (14,2%), contrariamente aos casos RV negativo, em que a maioria dos episódios de GEA ocorreu durante o Verão (32,3%).

Tabela 7: Comparação das Características Epidemiológicas nos casos RV positivo e negativo

Variável		Total (n=258)	RV Negativo (n=124)	RV Positivo (n=134)	p-value
Idade	Média (anos)	3,33 ± 4,221	4,63 ± 5,106	2,13 ± 2,703	0,003*,#3
	Género				0,212#2
Contexto Familiar	Masculino	141 (54,7%)	73 (58,9%)	68 (50,7%)	0,005*,#2
	Feminino	117 (45,3%)	51 (41,1%)	66 (49,3%)	
Contexto Escolar	Não	207 (80,2%)	90 (72,6%)	117 (87,3%)	0,669#2
	Sim	51 (19,8%)	34 (27,4%)	17 (12,7%)	
Estação do Ano	Não	235 (91,1%)	114 (91,9%)	121 (90,3%)	0,003*,#2
	Sim	23 (8,9%)	10 (8,1%)	13 (9,7%)	
	Inverno	89 (34,5%)	33 (26,6%)	56 (41,8%)	
	Primavera	39 (15,1%)	19 (15,3%)	20 (14,9%)	
	Verão	59 (22,9%)	40 (32,3%)	19 (14,2%)	
	Outono	71 (27,5)	32 (25,8%)	39 (29,1%)	

*p-value: < 0,05

#2: Teste Qui-Quadrado

#3: Teste Mann-Whitney

Quanto à distribuição mensal, representada no Gráfico 4, verifica-se a ocorrência de dois picos de GEA por RV ao longo do ano, com o primeiro pico, de maior intensidade, a ocorrer em Março e o segundo pico a ocorrer em Outubro. Em relação às GEA RV negativo, verifica-se que o primeiro pico, com maior intensidade, ocorreu no mês de Agosto e o segundo pico no mês de Outubro.

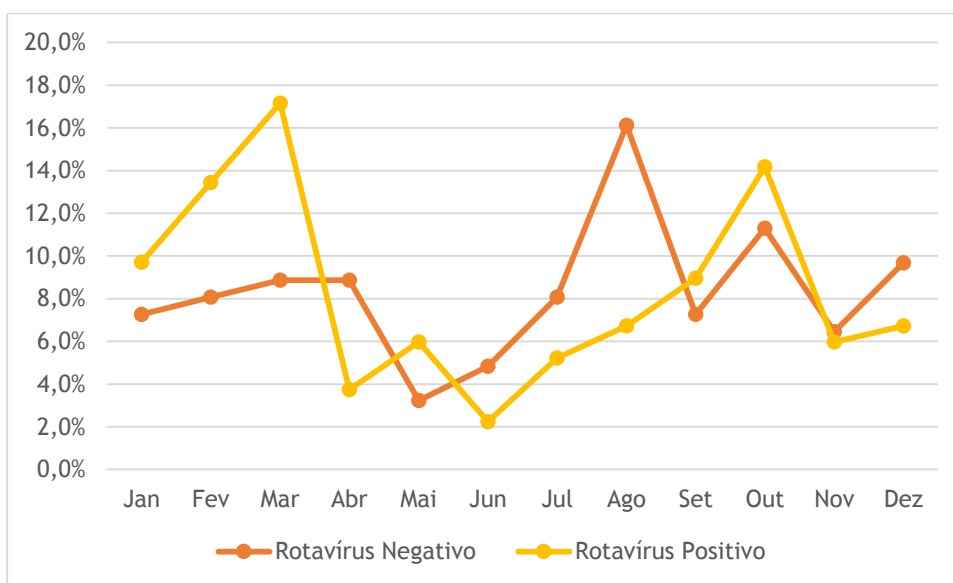


Gráfico 4: Distribuição mensal das GEA RV Negativo e Positivo

Analisando a Tabela A5.2, Anexo V, onde se pode observar a distribuição mensal das GEA RV negativo e positivo, é possível concluir que esta distribuição não varia significativamente entre os dois grupos ($p\text{-value} > 0,05$).

3.2.2 Caracterização Clínica

Observando a Tabela 8, é possível detetar a existência de diferenças significativas entre os dois grupos, no que respeita às variáveis duração do internamento, presença de febre, sinais de desidratação, bem como dor abdominal.

Ao analisar a variável duração do internamento, detetaram-se diferenças significativas entre as crianças com RV positivo, quando comparadas com as restantes ($p\text{-value} = 0,022$). Nos casos RV positivo a duração média foi superior, com uma média de 3,82 dias ($\pm 2,234$), comparada a uma média de 3,47 dias ($\pm 2,247$) nas restantes crianças.

A presença de febre durante o episódio de GEA foi mais frequente nos pacientes com RV (64,9%), com uma diferença significativa, comparativamente aos casos RV negativo ($p\text{-value} = 0,012$).

No que respeita aos sinais clínicos de desidratação, apesar de na maioria dos casos, as crianças terem apresentado, em ambos os grupos, sinais clínicos de desidratação (59,7%), foi possível observar que a presença de desidratação depende do grupo em questão ($p\text{-value} = 0,043$), sendo a proporção de crianças desidratadas superior nos casos com RV positivo, com um ratio de 1,91, quando comparado ao ratio de 1,13 no casos RV negativo.

Em ambos os grupos, os vómitos foram frequentes na maioria dos casos (74,8%). Considerando uma significância de 10%, pode-se concluir que a variável vómitos depende da GEA ser RV positivo ou negativo ($p\text{-value} < 0,1$), sendo mais frequente a ocorrência de vómitos entre as crianças com RV positivo (79,9%).

Tabela 8: Comparação das Características Clínicas nos casos RV positivo e negativo

Variável		Total (n=258)	RV negativo (n=124)	RV positivo (n=134)	p-value
Duração do internamento	Média ± DP (dias)	3,65 ± 2,243	3,47 ± 2,247	3,82 ± 2,234	0,022* ^{#3}
Febre	Não	110 (42,6%)	63 (50,8%)	47 (35,1%)	0,012* ^{#2}
	Sim	148 (57,4%)	61 (49,2%)	87 (64,9%)	
Sintomas Respiratórios	Não	181 (70,2%)	93 (75,0%)	88 (65,7%)	0,105 ^{#2}
	Sim	77 (29,8%)	31 (25,0%)	46 (34,3%)	
Sinais de Desidratação	Não	104 (40,3%)	58 (46,8%)	46 (34,3%)	0,043* ^{#2}
	Sim	154 (59,7%)	66 (53,2%)	88 (65,7%)	
Dor abdominal	Não	211 (81,8%)	93 (75,0%)	118 (88,1%)	0,009* ^{#2}
	Sim	47 (18,2%)	31 (25,0%)	16 (11,9%)	
Dejecções	Pouco Frequente	115 (44,6%)	60 (48,4%)	55 (41,0%)	0,260 ^{#2}
	Frequente	143 (55,4%)	64 (51,6%)	79 (59,0%)	
Vómitos	Pouco Frequente	65 (25,2%)	38 (30,6%)	27 (20,1%)	0,062** ^{#2}
	Frequente	193 (74,8%)	86 (69,4%)	107 (79,9%)	

*: p-value < 0,05

** : p-value < 0,1

#2: Teste do Qui-quadrado

#3: Teste de Mann-Whitney

3.2.3 Caracterização Etiológica

Observando a Tabela 9, verifica-se que a coprocultura foi realizada em 203 das crianças, nas quais o *CerTest* Rotavírus-Adenovírus foi efetuado, tendo apresentado resultados negativos, na maioria das crianças, tanto nos casos RV positivo (95,9%), como nos casos RV negativo (83%). Para além disso, verificou-se que a maioria dos resultados positivos foram detetados entre as crianças com RV negativo, o que permite concluir que o resultado da coprocultura depende, significativamente, da presença de RV ($p\text{-value} = 0,018$).

O Adenovírus foi detetado, positivamente, em 4 das crianças com RV negativo (3,2%), registando-se a coinfeção com RV em 10 crianças (7,5%). Não existe diferença significativa entre os dois grupos.

Tabela 9: Comparação da Pesquisa Etiológica nos casos RV positivo e negativo

Variável		Total	RV negativo	RV positivo	p-value
		n=203	n=106	n=97	
Coprocultura	Negativo	181 (89,2%)	88 (83,0%)	93 (95,9%)	0,018* [#]
	Yersinia	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0%)	
	Campylobacter	4 (2,0%)	3 (2,8%)	1 (1,0%)	
	Salmonella	16 (7,9%)	13 (12,3%)	3 (3,1%)	
	Plesiomonas	1 (0,5%)	1 (0,9%)	0 (0%)	
		n=258	n=120	n=124	
Adenovírus	Negativo	244 (94,6%)	120 (96,8%)	124 (92,5%)	0,172 ^{#2}
	Positivo	14 (5,4%)	4 (3,2%)	10 (7,5%)	

*: p-value < 0,05

#: Teste exato de Fisher

#2: Teste do Qui-quadrado

3.2.4 Caracterização Laboratorial

Em ambos os grupos, os valores dos leucócitos encontram-se, maioritariamente, dentro dos limites considerados normais neste laboratório, contudo a presença de leucocitose foi significativamente mais frequente entre as crianças com RV negativo, quando comparadas às restantes (*p-value* = 0,047). Relativamente aos valores da PCR, verificou-se que os mesmos se encontravam elevados na maioria dos casos RV negativo (62,7%), ao invés do grupo de RV positivo em que, 48,6% apresentaram valores elevados. Para uma significância de 5%, esta variável é independente, contudo, considerando uma significância de 10%, pode concluir-se que os resultados da PCR, dependem da GEA ser RV positivo ou negativo (*p-value* = 0,098). (Tabela 10)

Tabela 10: Comparação das Características Laboratoriais nos casos RV positivo e negativo

Variável		Total	RV negativo	RV positivo	p-value
		n=147	n=73	n=74	
Leucócitos	Normal	104 (70,7%)	46 (63,0%)	58 (78,4%)	0,047* ^{#2}
	Elevado	43 (29,3%)	27 (37,0%)	16 (21,6%)	
		n=147	n=75	n=72	
PCR	Normal	65 (44,2%)	28 (37,3%)	37 (51,4%)	0,098** ^{#2}
	Elevado	82 (55,8%)	47 (62,7%)	35 (48,6%)	
		n=138	n=65	n=73	
Ureia	Normal	106 (76,8%)	53 (81,5%)	53 (72,6%)	0,214 ^{#2}
	Elevado	32 (23,2%)	12 (18,5%)	20 (27,4%)	

*: p-value < 0,05

** : p-value < 0,1

#2: Teste do Qui-quadrado

3.2.5 Vacinação contra o Rotavírus

Entre os casos em que o *CerTest* Rotavírus-Adenovírus foi realizado, foi possível averiguar em 140 crianças, se foram ou não vacinadas contra o RV. Através da análise da Tabela 11, é possível verificar que na maioria dessas crianças, nenhuma das vacinas foi administrada (77,1%), não se tendo verificado diferenças significativas no que respeita à deteção de RV nas crianças vacinadas ou não vacinadas contra este vírus ($p\text{-value} > 0,05$). A deteção de Rotavírus ocorreu em 15 (17,9%) das crianças vacinadas contra este vírus.

Tabela 11: Relação entre a Vacinação contra o RV e a presença ou ausência de RV

Variável	Total (n=140)	RV negativo (n=56)	RV positivo (n=84)	<i>p-value</i>	
Vacinação Rotavírus	Não Administrada	108 (77,1%)	39 (69,6%)	69 (82,1%)	0,102 ^{#2}
	Administrada	32 (22,9%)	17 (30,4%)	15 (17,9%)	

#2: Teste do Qui-quadrado

4. Discussão

A GEA representa uma das patologias infecciosas mais comuns da infância, constituindo uma das principais causas de mortalidade a nível mundial. Atualmente, nos países desenvolvidos, a morbilidade e a mortalidade atribuídas a esta patologia têm vindo a decrescer, no entanto, esta patologia continua a ser uma causa importante e frequente de hospitalização [3,6].

Neste estudo, foram analisadas 372 crianças, internadas no CHCB, com o diagnóstico de GEA, cujas idades variaram entre os 0 e os 17 anos, com uma média de cerca de 4 anos ($4,17 \pm 4,608$). A distribuição entre géneros desta amostra foi semelhante, sendo que a maioria dos episódios não ocorreu com contexto epidemiológico positivo, quer escolar, quer familiar. Verificou-se um predomínio sazonal, uma vez que a maioria dos episódios ocorreu durante o Inverno.

Mundialmente, o RV é o principal agente responsável por GEA na população pediátrica. Na União Europeia, este vírus é responsável por 32,8% das visitas ao Serviço de Urgência e 56,2% dos internamentos por GEA [14]. Em Portugal, existem alguns estudos realizados neste contexto, que revelam o RV como principal agente etiológico das GEA no nosso país. Dados referentes a um estudo realizado a nível nacional, entre 2008 e 2009, detetaram taxas de infeção por RV a variar entre os 28,9% e os 34,5%, nas várias regiões do país [12]. Num estudo realizado no Hospital Pediátrico de Coimbra, entre Junho de 2006 e 2010, a percentagem de deteção de RV, variou entre 49% e 39%, respetivamente, com uma média de 35,6% nos 5 anos englobados no estudo [9]. Num outro estudo, realizado em dois hospitais da região de Lisboa, entre Maio de 2011 a Junho de 2012, a percentagem de deteção de RV foi de 27,9% [2]. Na nossa amostra, o RV foi igualmente o agente etiológico mais frequentemente detetado entre as crianças internadas por GEA no CHCB, verificando-se que o resultado foi positivo para RV em 52% ($n=134$) dos casos em que o *CerTest* Rotavírus-Adenovírus foi realizado.

No estudo REVEAL, realizado na Europa entre 2004 e 2005, baseado em dados provenientes de 7 países europeus, concluiu-se que a GEA por RV é mais comum na faixa etária entre os 6 e os 23 meses, resultados compatíveis com um estudo efetuado em Lisboa entre Maio de 2011 e Junho de 2012, no qual o RV foi o agente mais frequentemente detetado nos grupos etários de crianças com idade inferior a um ano (33,3%) e com idades compreendidas entre um e quatro anos de idade (34,5%) [2,5]. No nosso estudo verificou-se que a média de idades dos casos positivos para RV é de, aproximadamente, 2 anos ($2,13 \pm 2,703$), sendo significativamente inferior à média de idades de 4,63 anos ($\pm 5,106$), registada entre os casos RV negativo.

Não é possível determinar a etiologia de uma GEA através da apresentação clínica, no entanto, múltiplos estudos associam a gastroenterite aguda por RV com um quadro clínico mais grave [5,23]. Nas infeções por RV, sinais e sintomas como febre, vómitos e desidratação são mais frequentemente encontrados e a probabilidade de hospitalização é superior [5]. Para além disso, a duração do internamento por RV, que varia em média entre 2,5 a 5 dias, parece ser superior

a gastroenterites virais provocadas por outros agentes [23]. De forma semelhante, neste estudo verificou-se que a presença de febre, sinais clínicos de desidratação e ocorrência de maior número de vômitos, foi mais frequente entre os episódios de GEA por RV, com uma diferença estatisticamente significativa, em relação aos episódios de GEA RV negativos. Para além disso, a duração média do internamento nos casos RV positivos (3,82 dias \pm 2,234), foi significativamente superior à média verificada nos casos negativos para este vírus (3,47 \pm 2,247). Desta forma, verificou-se que as GEA por RV apresentaram quadros clínicos de maior gravidade, em relação às GEA por outras causas, tal como postulado na hipótese de investigação número 1.

Os testes laboratoriais para avaliar o grau de desidratação não parecem ter uma sensibilidade superior à presença de sinais e sintomas clínicos de desidratação [24]. Desta forma, a pesquisa de alterações eletrolíticas não está recomendada nos casos de desidratação ligeira [24]. Neste estudo, nas poucas crianças em que os parâmetros bioquímicos foram avaliados, na maioria delas os valores não se encontravam alterados. (Tabela A6.1, Anexo VI) No que respeita aos valores de ureia, apesar da maioria dos casos com sinais clínicos de desidratação apresentarem valores considerados normais, nos pacientes desidratados a elevação dos níveis de ureia foi significativamente superior, quando comparados aos pacientes sem desidratação. (Tabela A7.1, Anexo VII) No entanto, ao contrário do que acontece com a presença de desidratação, não se verificou uma relação significativa entre a elevação dos níveis de ureia e a presença de RV.

Na Europa, encontram-se disponíveis, desde 2006, duas vacinas contra o RV, a *Rotarix*® uma vacina monovalente, desenvolvida a partir de uma estirpe de RV com o genótipo G1P[8] e a *RotaTeq*® uma vacina pentavalente, desenvolvida com os genótipos G1, G2, G3, G4 e P[8] [13,14]. Ambas as vacinas apresentam eficácias semelhantes, abrangendo os genótipos mais prevalentes a nível mundial - G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8], uma vez que a proteção contra um genótipo se encontra associada a proteção cruzada, pelo menos parcial, contra outros genótipos [13,14]. A introdução destas vacinas na comunidade poderia modificar os padrões de prevalência dos genótipos de RV, no entanto, uma vez que a distribuição geográfica e temporal da prevalência dos genótipos apresentou sempre uma variabilidade natural, até agora ainda não explicada, torna-se difícil relacionar variações na sua prevalência com o impacto da vacinação contra o RV [13,14]. Em Portugal, num estudo realizado entre 2006 e 2010, os 5 genótipos acima referidos foram também os mais prevalentes, registando-se, no entanto, disparidades marcantes na sua distribuição, nos vários anos estudados [9]. No CHCB, a genotipagem dos casos com RV positivo não é efetuada, pelo que não foi possível avaliar a predominância ou a variação dos vários genótipos de RV ao longo dos anos.

As taxas de vacinação são bastante variáveis entre os vários países da Europa. Países como Áustria, Bélgica, Luxemburgo, Finlândia e Inglaterra, ocupam lugares cimeiros, no que respeita às taxas de vacinação, apresentando valores de cobertura vacinal acima dos 90% [18, 25]. Estudos realizados nestes países demonstraram quedas significativas na incidência de GEA

por RV, após a introdução da vacinação contra o RV. Na Áustria, registaram-se diminuições na ordem dos 64%, em crianças com idade inferior a 15 anos, na Finlândia, as quedas foram à volta de 78%, na Bélgica, os valores rondaram os 50% e em Inglaterra os números registados são de cerca de 67% [25,26,27,28]. Para além disso, em alguns destes países, verificou-se uma redução substancial no número de hospitalizações relacionadas com o RV, com valores de reduções de cerca de 78% na Finlândia, 74% na Áustria e acima de 65% na Bélgica [26, 27,29].

Em países com uma cobertura vacinal inferior, foram também registadas reduções no impacto do RV no sistema de saúde, com uma redução de cerca de 24% nas hospitalizações na Grécia, a qual apresenta uma taxa de vacinação de 25% e de cerca de 50% em França, com taxas de vacinação na ordem dos 45% [18].

A vacinação contra o RV parece afetar não apenas a população vacinada, como também a população não vacinada, o que pode explicar o impacto, superior ao esperado inicialmente, desta vacinação na sociedade. Assim, pensa-se que estas vacinas estejam associadas a efeitos indiretos na população, uma vez que também se verificou uma redução na incidência de RV em grupos populacionais, cujas faixas etárias não eram elegíveis para vacinação [18, 19].

Em Portugal, apesar da administração destas vacinas ser recomendada pela Sociedade Portuguesa de Pediatria desde 2009, estas não se encontram incluídas no Plano Nacional de Vacinação, registando-se taxas de vacinação, a nível nacional, com valores de 37%, 45% e 41%, nos anos de 2010, 2011 e 2012, respetivamente [11,17,18]. Com estas taxas de vacinação, Portugal enquadra-se nos países com uma cobertura vacinal moderada, no entanto, até ao momento, nos poucos estudos realizados nesta área, não foi ainda detetado um impacto significativo da vacinação contra o RV, semelhante ao registado noutros países que apresentam taxas de vacinação moderadas ou elevadas [9,18].

Da análise das taxas de vacinação registadas nas Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSPs) da Covilhã, Teixoso e Tortosendo, verifica-se que as taxas registadas se aproximam das registadas a nível nacional, com valores, atualmente, a rondar os 50%, pelo que se pode considerar a área abrangida por estas UCSPs, como uma zona com cobertura vacinal moderada. As taxas de vacinação subiram gradualmente desde 24,07% em 2008, para 41,03% em 2009, 49,54% em 2012 e 53,85% em 2013. Da mesma forma, os dados recolhidos na UCSP do Fundão, revelam taxas de vacinação moderadas, com valores ligeiramente inferiores, quando comparados com os registados nas UCSPs já referidas, tendo-se verificado taxas de 24,16%, 33,89%, 46,54% e 37,89%, nos anos de 2008, 2009, 2012 e 2013, respetivamente. No anexo VII, encontram-se as autorizações para a consulta das taxas de vacinação nestas UCSPs, bem como duas tabelas, onde se encontram resumidos os dados recolhidos (Tabela A8.1 e Tabela A8.2).

Nesta amostra, das 178 crianças questionadas quanto à administração de uma das vacinas, 40 (22,5%) foram vacinadas contra o RV. Apesar de não existirem diferenças significativas no que respeita à relação entre a administração da vacina e a presença de RV, verificou-se que a percentagem de crianças vacinadas entre o grupo RV negativo foi superior (30,4%), quando comparada com o grupo RV positivo (17,9%).

Num estudo realizado na região centro de Portugal, entre 2006 e 2010, registaram-se flutuações na incidência de GEA e nas hospitalizações por RV, porém estas variações não pareceram estar associadas a reduções progressivas na prevalência de RV [9]. Da mesma forma, os valores de prevalência anual de internamentos por GEA por RV, encontrados no nosso estudo, variaram ligeiramente ao longo dos 4 anos englobados, no entanto, esta variação não foi significativa, nem apresentou sequer uma tendência decrescente, com uma prevalência de 54,6%, 47,9%, 62,9% e 42,9%, nos anos 2008, 2009, 2012 e 2013, respetivamente. À semelhança dos estudos realizados neste âmbito, noutras regiões de Portugal, os resultados obtidos na população abrangida pelo CHCB, não permitem verificar uma tendência decrescente na prevalência de GEA por RV, tal como observado noutros países da Europa com altas taxas de vacinação.

A administração da vacinação contra o RV não deve ser iniciada depois das 12 semanas de vida e deve ser completada até aos 6 meses [11]. Neste sentido, é na faixa etária entre os 0 e os 12 meses, o grupo alvo da imunização, que a maioria dos estudos assinala uma redução mais acentuada da incidência de GEA na população, indicando como exemplo a Bélgica, que registou reduções entre os 32,3% e os 42,5%, nesta faixa etária [25,29]. Desta forma, as previsões indicavam a provável ocorrência de aumentos progressivos na média de idades das crianças com GEA por RV, aumentos esses, que já começaram a ser registados em alguns países com altas taxas de vacinação [19, 30]. Na Áustria, verificou-se um aumento de 0,5 anos, com a média de idades a variar entre os 3 anos, em 2010 e os 3,5 anos, em 2011 [26]. A média de idades das crianças incluídas neste estudo variou significativamente entre os 4 anos estudados, apresentando uma evolução ascendente, à semelhança do verificado noutros países, com uma média de 3,33 anos ($\pm 3,744$) em 2008 e de 5,75 anos ($\pm 5,486$), em 2013.

Habitualmente, as infeções por RV são sazonais, sendo que a maioria das infeções nos países com climas temperados, como é o caso de Portugal, ocorre durante o Inverno [18]. Nos países com taxas de vacinação superiores a 90%, verificou-se que, após a introdução da vacina na comunidade, os picos epidémicos anuais de GEA por RV para além de ocorrerem com menor intensidade, passaram também a ocorrer num período mais tarde do que o documentado antes do início da vacinação, com adiamentos sazonais superiores a 1 mês [26,27,28]. Neste estudo, é também possível observar a sazonalidade das infeções por RV, sendo notável um pico de atividade deste vírus em cada um dos anos, que aliás corresponde ao pico anual verificado nas GEA por todas as causas, o que demonstra a sua influência na distribuição sazonal desta patologia. (Gráficos 1 e 2) No entanto, apesar de existirem diferenças significativas entre os 4 anos, no que respeita à distribuição mensal das GEA por RV (Tabela A5.3, Anexo V), não se observou uma variação dos picos epidémicos anuais que possa corresponder a um adiamento sazonal, podendo estas variações, provavelmente, serem atribuídas à variabilidade natural na sazonalidade das infeções por RV.

Neste estudo, colocaram-se três hipóteses de investigação relacionadas com alterações epidemiológicas e sazonais das GEA por RV, após a introdução da vacinação contra o RV

(Hipóteses 2,3 e 4). Destas hipóteses, apenas se verificou a ocorrência de um aumento significativo na média de idades das crianças internadas (Hipótese 3), não se tendo verificado uma redução no número de internamentos por RV (Hipótese 2), nem um adiamento dos picos epidémicos anuais, após a introdução da vacinação contra o RV (Hipótese 4).

Nos últimos anos, tem-se vindo a assistir a um aumento da incidência de Norovírus, especialmente, nos países com elevada cobertura vacinal contra o RV [2,17,20]. Em Portugal, desconhece-se a verdadeira incidência deste vírus, pois os dados são escassos, no entanto, tanto de acordo com um estudo realizado em Lisboa nos anos de 2011 e 2012, assim como num estudo realizado em 4 hospitais da região do Minho, no mesmo período, este vírus foi o segundo agente etiológico mais frequentemente detetado [2,17]. No CHCB, a pesquisa de Norovírus, nos anos em estudo não era efetuada, habitualmente, pelo que se desconhece o papel deste vírus nesta região.

4.1 Limitações

Tendo em consideração que este é um estudo retrospectivo, a recolha de dados depende estritamente dos dados que constam nos processos clínicos, que, nem sempre contêm todas as informações necessárias ou suficientes. Para além disso, a realização de ECDs, no âmbito da GEA está dependente do critério individual de cada médico. Assim, na maioria dos doentes, não foram requisitadas análises laboratoriais, o que comprometeu a análise estatística, no que diz respeito a estas variáveis. Por outro lado, uma vez que o teste rápido para a deteção de antígenos virais nas fezes foi realizado em apenas cerca de 70% das crianças, não foi possível estimar a verdadeira prevalência de hospitalizações por RV, da amostra em estudo.

Acrescendo ainda a esse facto, salienta-se que apenas foram incluídas, neste estudo, as crianças internadas com o diagnóstico de GEA no CHCB, e não todas as crianças que recorreram ao Serviço de Urgência de Pediatria deste hospital, com o mesmo diagnóstico.

Por outro lado, uma vez que a vacinação contra o RV se encontra disponível desde 2006, por forma a avaliar, de forma mais precisa, o impacto da vacinação contra o RV na região, seria importante efetuar a comparação dos dados recolhidos neste estudo, com dados referentes aos episódios de GEA, anteriores ao ano de 2006. Neste sentido, poderia também ser útil recolher e analisar os dados referentes aos anos de 2010 e 2011, como forma de complementar este estudo e obter assim uma análise contínua entre 2008 e 2013.

No que respeita às taxas de vacinação da região, para além da consulta das taxas de vacinação das UCSPs da Covilhã, Fundão, Teixoso e Tortosendo, pertencentes ao Agrupamento dos Centros de Saúde (ACeS) Cova da Beira, seria importante consultar também os valores registados na UCSP de Belmonte, também pertencente ao ACeS Cova da Beira, por forma a conseguir uma visão mais abrangente de toda a região.

Para além disso, não foi possível obter as taxas de vacinação nacionais, relativas a cada um dos anos englobados no estudo, dados que seriam importantes, pois permitiriam um melhor enquadramento dos resultados obtidos neste estudo, num contexto nacional.

5. Conclusões

O RV foi o agente etiológico mais frequentemente detetado entre as crianças internadas por GEA na região abrangida pelo CHCB em todos os anos analisados, o que vai de encontro aos resultados obtidos noutras regiões de Portugal. À semelhança de outros estudos, comprovou-se que as infeções por RV se encontram mais frequentemente associadas à presença de febre, sinais clínicos de desidratação e ocorrência de vómitos em maior frequência, quando comparadas com as infeções por outras causas. Mais ainda, a duração média do internamento nas GEAs por RV apresenta uma duração significativamente superior às Gastroenterites com RV negativo.

Face aos resultados obtidos, podemos concluir que o RV continua a representar uma causa importante de morbilidade em idade pediátrica nesta região, estando associado a quadros clínicos de maior gravidade, bem como a sobrecargas nos serviços de saúde, pelo que a aposta na sua prevenção traria, certamente, importantes benefícios para a saúde da população.

De entre os casos em que foi efetuada a pesquisa etiológica, quer através do *CerTest* Rotavírus-Adenovírus, quer através da realização de uma coprocultura, apenas se identificou um agente etiológico em aproximadamente 43% (n=160) dos mesmos. Nos restantes casos, nos quais não foi possível determinar a etiologia da GEA, poderia ser importante realizar a pesquisa para outros vírus, nomeadamente o Norovírus, cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos tempos.

De acordo com os resultados deste estudo, não se verificou um impacto da vacinação contra o RV na diminuição dos internamentos nas GEAs por RV no CHCB, tal como aquele registado noutros países com taxas de vacinação moderadas ou elevadas, uma vez que a prevalência de hospitalizações por RV no CHCB não apresentou variações significativas entre os anos em estudo, nem uma tendência decrescente. Para além disso, os adiamentos sazonais previstos e confirmados em estudos realizados em países com altas taxas de vacinação também não se verificaram neste estudo.

Relativamente, à média de idades das crianças internadas por GEA por todas as causas, verificou-se um padrão semelhante ao encontrado noutros países que adotaram esta vacinação, tendo ocorrido um aumento significativo da idade das crianças, ao longo dos 4 anos em estudo.

Portanto, com exceção do aumento da média de idades ao longo dos anos, nenhuma das restantes alterações verificadas noutros países após a introdução das vacinas contra o RV, tais como a diminuição do número de internamentos por RV e o adiamento sazonal, se verificaram de forma consistente, nesta população, durante os anos incluídos no estudo. Relativamente à incidência de RV na população abrangida pelo CHCB, a sua evolução após a introdução desta vacinação, não foi avaliada neste estudo, uma vez que por um lado apenas as crianças internadas foram incluídas no estudo e por outro lado o teste de pesquisa de antígenos virais não foi realizado em todas as crianças.

Desta forma, os resultados deste estudo não permitem concluir que, na população abrangida pelo CHCB, a vacinação contra o RV tenha alcançado um impacto positivo e significativo, semelhante ao registado em países com altas taxas de vacinação. Nesse sentido, parece ser necessário elevar as taxas de vacinação da população, uma vez que com as taxas de vacinação moderadas verificadas nos anos englobados, os impactos da vacinação contra o RV não são comparáveis com os resultados obtidos em países com altas taxas de vacinação.

Para além disso, por forma a obter uma avaliação mais aproximada do impacto da vacinação contra o RV nesta comunidade, seria importante prolongar no tempo e alargar o estudo das GEA no CHCB, de forma a incluir todas as crianças que visitam o SU por este motivo, bem como assegurar a caracterização etiológica da GEA em todos os casos, através da pesquisa, não apenas de RV e Adenovírus, mas também de Norovírus, cuja prevalência tem vindo a aumentar.

Bibliografia

1. Rodrigues F, Alves MC, Alves AF, Lemos L. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidade de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2007; 38(1):13-7.
2. Escobar C, Silva T, Costa B, Oliveira M, Correia P, Ferreira GC, et al. Gastroenterite aguda em crianças internadas na área de Lisboa. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2013; 44(4):148-55.
3. Piescik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(3):289-303.
4. Lorrot M, Bon F, El Hajje MJ, Aho S, Wolfer M, Giraudon H, et al. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(3):361-8.
5. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007; 195 Suppl 1:S26-35.
6. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis*. 2011; 15(6):e401-7.
7. Bicer S, Col D, Erdag GC, Giray T, Gurol Y, Yilmaz G, et al. A retrospective analysis of acute gastroenteritis agents in children admitted to a university hospital pediatric emergency unit. *Jundishapur J Microbiol*. 2014; 7(4):e9148.
8. Akan H, Izbirak G, Gurol Y, Sarikaya S, Gunduz TS, Yilmaz G, et al. Rotavirus and adenovirus frequency among patients with acute gastroenteritis and their relationship to clinical parameters: a retrospective study in Turkey. *Asia Pac Fam Med*. 2009; 8(1):8.
9. Rodrigues F, Iturriza-Gomara M, Marlow R, Gray J, Nawaz S, Januario L, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol*. 2013; 56(2):129-34.
10. Soriano-Gabarr M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(1 Suppl):S7-S11.
11. Manso A, Rodrigues F, Marques JG. Recomendações para a vacina contra Rotavírus. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2009; 40(1):33-6.
12. Cavaco A, Lopes AI, Rodrigues F, Rotavirus Study Group from the Portuguese Society of Paediatrics. Burden of rotavirus acute gastroenteritis in Portugal - multicenter prospective study: 2008-2009. *ESPID*. 2010. Nice, France.
13. Matson DO. Rotavirus vaccines for infants. *UpToDate* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 02]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/rotavirus-vaccines-for-infants>


14. Usonis V, Ivaskeviciene I, Desselberger U, Rodrigo C, PROTECT. The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine*. 2012; 30(31):4596-605.
15. CerTest Biotec S.L.. CerTest Rotavirus-Adenovirus. [Internet] 2013. Available from: <http://www.certest.es/products/fecal/rotadeno.html#description>
16. Konstantopoulos A, Tragiannidis A, Fouzas S, Kavaliotis I, Tsiatsou O, Michailidou E, et al. Burden of rotavirus gastroenteritis in children <5 years of age in Greece: hospital-based prospective surveillance (2008-2010). *BMJ Open*. 2013; 3(12):e003570.
17. Antunes A, Branca F, Laranjeira C, Martinho I, Branco L, Pinheiro M, et al. Noravirus as the second cause of viral acute gastroenteritis in a pediatric Portuguese population: prospective multicenter study. *The Journal for Virology*. 2015; Photon 113, 134-139.
18. Perez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(5):416-25.
19. Akikusa JD, Hopper SM, Kelly JJ, Kirkwood CD, Buttery JP. Changes in the epidemiology of gastroenteritis in a paediatric short stay unit following the introduction of rotavirus immunisation. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(2):120-4.
20. Kowalzik F, Riera-Montes M, Verstraeten T, Zepp F. The burden of norovirus disease in children in the European union. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(3):229-34.
21. Maroco J. Análise Estatística com utilização do SPSS. 3ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2007.
22. Pestana DD, Velosa SF. Introdução à probabilidade e à estatística. Volume I. 2ª edição. Lisboa: Edição da Fundação Calouste Gulbenkian; 2006.
23. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:62.
24. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra H, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46 Suppl 2:S81-122.
25. Atchison C, Collins S, Brown D, Ramsay ME, Ladhani S. Reduction in rotavirus disease due to the infant immunisation programme in England; evidence from national surveillance. *J Infect*. 2015; pii: S0163-4453(15)00028-6.
26. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vecsei A, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine*. 2013; 31(24):2686-91.
27. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq(R) vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(12):1365-73.

28. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Van Damme P, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine*. 2011; 29(29-30):4698-703.
29. Zeller M, Rahman M, Heylen E, De Coster S, De Vos S, Arijs I, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine*. 2010; 28(47):7507-13.
30. Atchison C, Lopman B, Edmunds WJ. Modelling the seasonality of rotavirus disease and the impact of vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2010; 28(18):3118-26.

Anexos


Anexo I - Autorizações do Conselho de Administração

Em baixo, encontra-se a digitalização do documento relativo à autorização para realização do presente estudo no CHCB, por parte do Presidente do Conselho de Administração, bem como a respetiva aprovação pela Comissão de Ética.

 <p>Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.</p>	<p>ENVIADO ao Gabinete de Investigações e Inovação 08 ABR. 2014</p>	<p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em: 11.04.14 Despacho: AN Presidente do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Vogal do C.A. Prof.ª Dra. Amélia Almeida Vogal do C.A. Técnica Superior de Saúde Diretora Clínica Dra. Rosa Maria Gonçalves Enfermeiro Chefe Enf. António João Rodrigues</p>	<p>Recd = 2014.04-02</p>
<p>Parecer:</p>	<p>Despacho: 015</p> <p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco</p>		
<p>ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 26/2014 - "Caracterização epidemiológica de gastroenterite aguda em idade pediátrica no CHCB - estudo retrospectivo"</p>			
<p>PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração</p> <p>DE: Gabinete de Investigação e Inovação</p>		<p>N.º 25/GII Data 01/04/2014</p>	
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Tânia Alexandra Loureiro de Matos, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Caracterização epidemiológica de gastroenterite aguda em idade pediátrica no CHCB - estudo retrospectivo", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher – Serviço de Pediatria deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer nº 16/2014, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>pestreia</i></p> <p><i>?</i> O Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p><i>Rosa Saraiva</i> (D.ª Rosa Saraiva)</p>			

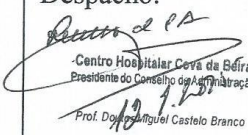

Caracterização epidemiológica de Gastroenterite Aguda em idade pediátrica, no Centro Hospitalar Cova da Beira, após a introdução da Vacinação contra o Rotavírus

Em baixo, encontra-se a digitalização do documento relativo à autorização para o alargamento da metodologia do estudo, por parte do Presidente do Conselho de Administração.

<p>ENVIADO A</p> <p>Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p>09 SET. 2014</p>		<p>Centro Hospitalar Cova da Beira</p> <p>Presidência do Conselho de C.A.</p> <p>Em: 5/9/2014</p> <p>Despacho: 170</p> <p>Presidente do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco</p> <p>Vogal do C.A. Prof.ª Dra. Anabela Almeida</p> <p>Vogal do C.A. Técnica Superior, Orminda Sucena</p> <p>Chefe de Sector Clínica Dra. Rosa Maria Ballesteros</p> <p>Enfermeiro Director Enf. António João Rodrigues</p>
<p>Parecer:</p>	<p>Despacho:</p>	
<p>ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 26/2014 - "Caracterização epidemiológica de gastroenterite aguda em idade pediátrica no CHCB - estudo retrospectivo"</p>		
<p>PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração</p> <p>DE: Gabinete de Investigação e Inovação</p>	<p>N.º 60/GII</p> <p>Data 04/09/2014</p>	
<p>Junto envio o pedido para alargamento da metodologia do estudo "Caracterização epidemiológica de gastroenterite aguda em idade pediátrica no CHCB - estudo retrospectivo" a contactos telefónicos, da responsabilidade da investigadora Tânia Alexandra Loureiro de Matos, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.</p> <p>Informo que a realização do projeto de investigação já foi autorizada em 7 de Abril de 2014, conforme documentos em anexo.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">P^o O Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p style="text-align: center;">  (D^{ra} Rosa Saraiva) </p>		

Em baixo, encontra-se a digitalização do documento relativo à autorização para o alargamento do período do estudo, por parte do Presidente do Conselho de Administração.



Parecer:	Despacho:  Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 26/2014 - "Caracterização epidemiológica de gastroenterite aguda em idade pediátrica no CHCB - estudo retrospectivo"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 01/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 09/01/2015
<p>Junto envio o pedido de alargamento do período de estudo do projecto "Caracterização epidemiológica de gastroenterite aguda em idade pediátrica no CHCB - estudo retrospectivo", da responsabilidade de Tânia Alexandra Loureiro de Matos, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior.</p> <p>Informo que a realização do projecto de investigação já foi autorizada em 10 de Abril de 2014, conforme documentos em anexo.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>? O Gabinete de Investigação e Inovação</p> <p> (D^{ra} Rosa Saraiva)</p>	

Anexo II - Variáveis incluídas no estudo

Tabela A2.1: Variáveis incluídas no estudo

Características Epidemiológicas	Características Clínicas	Características Etiológicas	Características Laboratoriais
Idade	Duração do Internamento	<i>CerTest</i> Rotavírus-Adenovírus	Leucócitos
Género	Febre	Coprocultura	PCR
Contexto Familiar	Sinais e Sintomas Respiratórios		Sódio
Contexto Escolar	Sinais de Desidratação		Potássio
Estação do Ano	Dor Abdominal		Ureia
	Dejeções		Creatinina
	Vómitos		

Anexo III - Verificação dos pressupostos para a utilização da estatística paramétrica

Tabela A3.1: Verificação dos pressupostos da normalidade para as variáveis Idade e Duração do Internamento relativos ao ano em estudo

Variáveis	Idade		Duração do Internamento		
	Valor da Estatística de teste	<i>p-value</i>	Valor da Estatística de teste	<i>p-value</i>	
Ano	2008	0,249	0,000	0,236	0,000
	2009	0,276	0,000	0,210	0,000
	2012	0,231	0,000	0,237	0,000
	2013	0,199	0,000	0,221	0,000

No que respeita à análise entre os 4 anos em estudo, foi efetuado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* ($n > 30$), para verificação da normalidade das variáveis. Através da análise da tabela colocada acima é possível observar que para ambas as variáveis “Idade” e “Duração do Internamento” os dados não seguem uma distribuição normal em nenhum dos anos englobados no estudo ($p\text{-value} < 0,05$).

Tabela A3.2: Verificação dos pressupostos da normalidade para as variáveis Idade e Duração do Internamento relativos aos casos RV Positivo e Negativo

Variáveis	Idade		Duração do Internamento		
	Valor da Estatística de teste	<i>p-value</i>	Valor da Estatística de teste	<i>p-value</i>	
Rotavírus	Positivo	0,229	0,000	0,229	0,000
	Negativo	0,330	0,000	0,199	0,000

No que respeita à análise entre os casos RV positivos e negativos, foi efetuado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* ($n > 30$), para verificação da normalidade das variáveis. Através da análise da tabela colocada acima é possível observar que para ambas as variáveis “Idade” e “Duração do Internamento” os dados não seguem uma distribuição normal tanto no grupo Rotavírus positivo, como no grupo Rotavírus negativo ($p\text{-value} < 0,05$).

Anexo IV - Tabela de Comparações Múltiplas

Tabela A4.1: Comparações múltiplas das ordens (LSD) entre a média de idades nos 4 anos

Ano	Ano	<i>p-value</i>
2008	2009	0,537
	2012	0,290
	2013	0,003*
2009	2012	0,607
	2013	0,029*
2012	2013	0,179

*: $p\text{-value} < 0,05$

Uma vez que foi utilizado um teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis* porque os pressupostos para a utilização da *ANOVA* não se verificaram, recorreu-se ao método de comparação das ordens *LSD*.

Anexo V - Distribuição mensal de todos os episódios de GEA e de GEA por RV de acordo com o ano e nos casos RV Positivo e Negativo

Tabela A5.1: Distribuição mensal dos episódios de GEA por ano

Mês	Total n=372	2008 n=136	2009 n=92	2012 n=52	2013 n=92	<i>p-value</i>
Janeiro	29 (7,8%)	16 (11,8%)	8 (8,7%)	1 (1,9%)	4 (4,3%)	0,000*,#
Fevereiro	40 (10,8%)	14 (10,3%)	11 (12,0%)	5 (9,6%)	10 (10,9%)	
Março	45 (12,1%)	10 (7,4%)	14 (15,2%)	15 (28,8%)	6 (6,5%)	
Abril	24 (6,5%)	5 (3,7%)	9 (9,8%)	4 (7,7%)	6 (6,5%)	
Maio	14 (3,8%)	2 (1,5%)	8 (8,7%)	2 (3,8%)	2 (2,2%)	
Junho	15 (4,0%)	2 (1,5%)	9 (9,8%)	1 (1,9%)	3 (3,3%)	
Julho	24 (6,5%)	11 (8,1%)	4 (4,3%)	3 (5,8%)	6 (6,5%)	
Agosto	44 (11,8%)	18 (13,2%)	12 (13,0%)	6 (11,5%)	8 (8,7%)	
Setembro	33 (8,9%)	16 (11,8%)	2 (2,2%)	8 (15,4%)	7 (7,6%)	
Outubro	44 (11,8%)	27 (19,9%)	4 (4,3%)	2 (3,8%)	11 (12,0%)	
Novembro	24 (6,5%)	9 (6,6%)	4 (4,3%)	2 (3,8%)	9 (9,8%)	
Dezembro	36 (9,7%)	6 (4,4%)	7 (7,6%)	3 (5,8%)	20 (21,7%)	

*: *p-value* < 0,05

#: Teste exato de Fisher

Tabela A5.2: Distribuição mensal dos episódios de GEA nos casos RV Positivo e Negativo

Mês	Total (n=258)	RV negativo (n=124)	RV positivo (n=134)	<i>P-value</i>
Janeiro	22 (8,5%)	9 (7,3%)	13 (9,7%)	0,084#2
Fevereiro	28 (10,9%)	10 (8,1%)	18 (13,4%)	
Março	34 (13,2%)	11 (8,9%)	23 (17,2%)	
Abril	16 (6,2%)	11 (8,9%)	5 (3,7%)	
Maio	12 (4,7%)	4 (3,2%)	8 (6,0%)	
Junho	9 (3,5%)	6 (4,8%)	3 (2,2%)	
Julho	17 (6,6%)	10 (8,1%)	7 (5,2%)	
Agosto	29 (11,2%)	20 (16,1%)	9 (6,7%)	
Setembro	21 (8,1%)	9 (7,3%)	12 (9,0%)	
Outubro	33 (12,8%)	14 (11,3%)	19 (14,2%)	
Novembro	16 (6,2%)	8 (6,5%)	8 (6,0%)	
Dezembro	21 (8,1%)	12 (9,7%)	9 (6,7%)	

*: *p-value* < 0,05

#2: Teste do Qui-quadrado

Tabela A5.3: Distribuição mensal dos episódios de GEA por RV por ano

Mês	Total n=134	2008 n=60	2009 n=34	2012 n=22	2013 n=18	<i>p-value</i>
Janeiro	13 (9,7%)	8 (13,3%)	3 (8,8%)	1 (4,5%)	1 (5,6%)	0,000*,#
Fevereiro	18 (13,4%)	3 (5,0%)	8 (23,5%)	4 (18,2%)	3 (16,7%)	
Março	23 (17,2%)	2 (3,3%)	9 (26,5%)	11 (50%)	1 (5,6%)	
Abril	5 (3,7%)	0 (0,0%)	3 (8,8%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	
Maio	8 (6,0%)	1 (1,7%)	4 (11,8%)	2 (9,1%)	1 (5,6%)	
Junho	3 (2,2%)	0 (0,0%)	3 (8,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Julho	7 (5,2%)	5 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	1 (5,6%)	
Agosto	9 (6,7%)	5 (8,3%)	3 (8,8%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	
Setembro	12 (9,0%)	11 (18,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	
Outubro	19 (14,2%)	19 (31,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Novembro	8 (6,0%)	3 (5,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (27,8%)	
Dezembro	9 (6,7%)	3 (5,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	5 (27,8%)	

*: p-value < 0,05

#: Teste exato de Fisher

Anexo VI - Características Laboratoriais da amostra por ano (continuação)

Tabela A6.1: Características Laboratoriais da amostra por ano (continuação)

Variável		Total	2008	2009	2012	2013	P-value
Sódio	Normal	n=222	n=47	n=47	n=44	n=84	0,687 [#]
		220 (99,1%)	47 (100%)	47 (100%)	43(97,7%)	83 (98,8%)	
	Elevado	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Potássio	Normal	n=217	n=46	n=47	n=44	n=80	0,047 ^{*,#}
		203 (93,5%)	41 (89,1%)	42 (89,4%)	41 (93,2%)	79 (98,8%)	
	Elevado	14 (6,5%)	5 (10,9%)	5 (10,6%)	3 (6,8%)	1 (1,3%)	
Creatinina	Normal	n=206	n=38	n=46	n=42	n=80	0,051 ^{#2}
		167 (81,1%)	29 (76,3%)	32 (69,6%)	38 (90,5%)	68 (85,0%)	
	Elevado	39 (18,9%)	9 (23,7%)	14 (30,4%)	4 (9,5%)	12 (15,0%)	
Ureia	Normal	n=208	n=39	n=46	n=43	n=80	0,894 ^{#2}
		149 (71,6%)	28 (71,8%)	35 (76,1%)	30 (69,8%)	56 (70,0%)	
	Elevado	59 (28,4%)	11 (28,2%)	11 (23,9%)	13 (30,2%)	24 (30,0%)	

*: *p-value* < 0,05

#: Teste exato de Fisher

#2: Teste do Qui-Quadrado

Anexo VII - Relação entre a presença de Sinais de Desidratação e os níveis de Ureia

Tabela A7.1: Relação entre a presença de Sinais de Desidratação e os níveis de Ureia

Variável		Sinais de Desidratação			p-value
		Total (n=138)	Não (n=56)	Sim (n=82)	
Ureia	Normal	106 (76,8%)	52 (92,9%)	54 (65,9%)	0,000*,#2
	Elevado	32 (23,2%)	4 (7,1%)	28 (34,1%)	

*: p-value < 0,05
#2: Teste do Qui-quadrado

Anexo VIII - Taxas de vacinação contra o RV na UCSP da Covilhã, Teixoso e Tortosendo e do Fundão

Tabela A8.1: Vacinação contra o RV de acordo com a vacina e o ano

UCSP	Vacina	Esquema	2008	2009	2012	2013	
Covilhã Teixoso Tortosendo	RotaTeq®	Completo	12	45	83	74	
		Incompleto	Completado no ano seguinte	12	34	31	30
			Não completado	6	10	15	13
	Rotarix®	Completo	51	63	37	40	
		Incompleto	Completado no ano seguinte	22	9	10	10
			Não completado	4	1	2	2
Fundão	RotaTeq®	Completo	4	19	26	24	
		Incompleto	Completado no ano seguinte	3	3	12	8
			Não completado	1	4	3	2
	Rotarix®	Completo	34	33	27	26	
		Incompleto	Completado no ano seguinte	2	5	9	3
			Não completado	0	0	3	1

Tabela A8.2: Taxas de vacinação contra o RV por ano

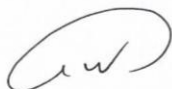
UCSP	Valores	2008	2009	2012	2013
Covilhã Teixoso Tortosendo	Número de Vacinados	97	151	161	154
	Número Total de Crianças	403	368	325	286
	Taxa de Vacinação	24,07%	41,03%	49,54%	53,85%
Fundão	Número de Vacinados	43	60	74	61
	Número Total de Crianças	178	177	159	161
	Taxa de Vacinação	24,16%	33,89%	46,54%	37,89%

Em baixo, encontra-se a digitalização do documento referente à autorização para consulta das taxas de vacinação contra o RV da UCSP da Covilhã e do Fundão.

DECLARAÇÃO

Eu, Pilar Vilhote, na qualidade de Coordenadora de UCSP-Fundão declaro que autorizo a recolha de dados relativos ao número de crianças em que as vacinas RotaTaq ou Rotarix foram administradas, no período compreendido entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2014, no Centro de Saúde do Fundão, para efeitos de utilização dos mesmos no âmbito do trabalho de investigação para dissertação de mestrado, intitulado "Caracterização epidemiológica de Gastroenterite Aguda em idade pediátrica no CHCB no período pós introdução da vacina contra o rotavírus – estudo retrospectivo", elaborado pela aluna Tânia Alexandra Loureiro de Matos, aluna nº24668, do 6º ano de Medicina, sendo orientado pela Dr.ª. Sandra Mesquita e coorientado pela Dr.ª. Célia Nunes.

Fundão, 16 de Abril de 2015



DECLARAÇÃO

Eu, Maria Luísa de Sousa Calvão, na qualidade de Coordenadora da UCSP Covilhã declaro que autorizo a recolha de dados relativos ao número de crianças em que as vacinas RotaTaq ou Rotarix foram administradas, no período compreendido entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2014, no UCSP de Covilhã, para efeitos de utilização dos mesmos no âmbito do trabalho de investigação para dissertação de mestrado, intitulado "Caracterização epidemiológica de Gastroenterite Aguda em idade pediátrica no CHCB no período pós introdução da vacina contra o rotavírus – estudo retrospectivo", elaborado pela aluna Tânia Alexandra Loureiro de Matos, aluna nº24668, do 6º ano de Medicina, sendo orientado pela Dr.ª. Sandra Mesquita e coorientado pela Dr.ª. Célia Nunes.

Covilhã, 6 de Maio de 2015

ACES da Cova da Beira
A Coordenadora da UCSP Covilhã

(Maria Luísa de Sousa Calvão, Dr.ª)
