

# Ocorrência de adenovírus em crianças com gastroenterite aguda grave na Cidade de Belém, Pará, Brasil

Detection of adenoviruses in children with severe acute gastroenteritis in the City of Belém, Pará State, Brazil

Ocurrencia de adenovirus en niños con gastroenteritis aguda grave en la Ciudad de Belém, Estado de Pará, Brasil

Elza Caroline Alves Muller

Seção de Virologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Maria Aline Aguiar de Moraes

Seção de Virologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Yvone Benchimol Gabbay

Seção de Virologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Alexandre da Costa Linhares

Seção de Virologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

## RESUMO

As gastroenterites são uma das principais causas de doença infantil em todo mundo. Estudos epidemiológicos detectaram adenovírus em 2% a 22% dos casos de diarreia aguda infantil em hospitais e ambulatórios clínicos. Eles são responsáveis por 50% dos casos de intussuscepção intestinal pediátrica. O objetivo do estudo foi detectar a presença desses vírus nas amostras fecais de 380 crianças menores de 3 anos de idade, com quadro de gastroenterite, em Belém, Estado do Pará, Brasil, com ênfase no sorotipo 40/41. As amostras foram provenientes de um estudo de vigilância hospitalar e ambulatorial realizado pelo Instituto Evandro Chagas no período de março a setembro de 2003. Foram usadas as técnicas de ElA e imunocromatografia para triagem; e cultura de células e PCR para tipagem. Os adenovírus foram encontrados em 6,3% (24/380) das amostras. Já o adenovírus entérico estava presente em 3,7% (14/380) das amostras testadas, equivalendo a 58,3% (14/24) dos casos positivos, o que demonstrou que esse vírus é causa de grande parte dos casos de gastroenterites em crianças. A técnica mais sensível foi a PCR, sendo capaz de definir sorotipos de cinco amostras que estavam sem definição. Os adenovírus entéricos predominaram na faixa etária de 18-24 meses e o maior número de casos ocorreu no mês de março de 2003, com tempo de hospitalização de maior frequência em torno de seis dias. Os resultados obtidos neste estudo confirmam a circulação desse vírus na Cidade de Belém, demonstrando a importância deles como causa de gastroenterite em crianças.

**Palavras-chave:** Gastroenterite; Adenovírus Humanos; Reação em Cadeia da Polimerase.

## INTRODUÇÃO

As gastroenterites agudas constituem um problema de impacto mundial em termos de saúde pública. Isso é especialmente grave nos países em desenvolvimento, onde as doenças diarréicas representam fator muito importante de mortalidade infantil, atingindo principalmente menores de 5 anos de idade<sup>1,2,3</sup>.

Dados demográficos apontam que a taxa de mortalidade infantil em Belém, no ano de 2000, era de 27,2 para cada mil nascidos vivos, sendo que grande parte desses óbitos ocorreu por doença diarréica, principalmente entre os menores de 1 ano de idade<sup>4</sup>.

Os adenovírus entéricos (AdEs) integram a família Adenoviridae, gênero *Mastadenovirus*, subgênero F, compreendendo os sorotipos 40 e 41. Admite-se que o mecanismo básico de transmissão desses agentes vírais ocorra de pessoa a pessoa, via fecal-oral, instalando-se em células epiteliais do trato gastrintestinal, considerando-se, ainda, que o trato respiratório possa constituir uma fonte de infecção<sup>5,6</sup>.

As gastroenterites causadas por AdEs apresentam evolução de cinco a 12 dias, ocorrendo diarreia aquosa, vômitos, hipertermia moderada e desidratação leve. São de gravidade moderada, embora um caso de óbito já tenha sido relatado<sup>7</sup>. Manifestações respiratórias também podem aparecer. Os AdEs acometem indivíduos menores de 2 anos de idade<sup>8</sup>. Em adultos, as infecções por adenovírus têm caráter esporádico, sendo responsáveis por cerca de 1% a 3% dos casos de doença respiratória alta. Esta situação se altera quando os indivíduos são alojados em habitações coletivas (quartéis, internatos, etc.). A infecção assume, então, caráter epidêmico<sup>9</sup>. Um dos fatores relevantes para o estudo dos adenovírus refere-

## Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Elza Caroline Alves Muller

Instituto Evandro Chagas

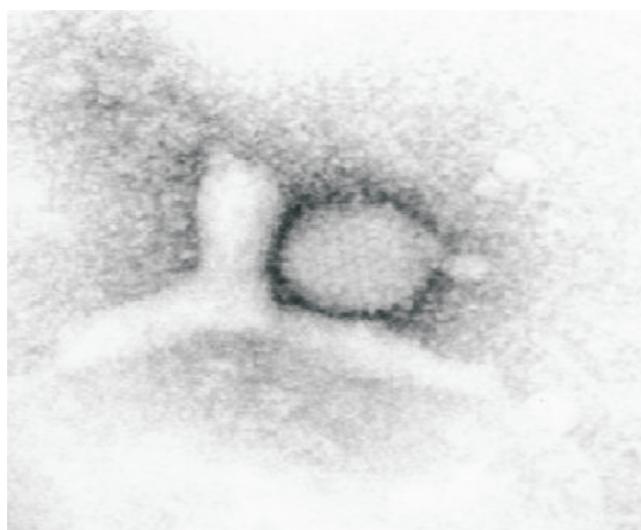
Rodovia BR 316 km 7, s/n. Bairro: Levilândia

CEP: 67030-000 Ananindeua-Pará-Brasil

Tel: +55 91 3214-2085

E-mail: elzamuller@iec.pa.gov.br

se ao fato de serem eles os causadores de 50% dos casos de intussuscepção intestinal pediátrica, produzindo hipertrofia das placas de Peyer, o que atuaria como ponto de partida para a obstrução e, consequentemente, a intussuscepção<sup>10</sup> (Figura 1).



Fonte: Seção de Microscopia Eletrônica do Instituto Evandro Chagas.

**Figura 1** – Adenovírus não entérico: micrografia eletrônica de partícula viral do Projeto Vigilância

Em um estudo realizado na Cidade de São Luís, Estado do Maranhão, com 245 amostras diarréicas e não diarréicas, obteve-se um total de 21 casos positivos para adenovírus (8,6%), os AdEs foram detectados em 3,3% das amostras (8/243) e os adenovírus não entéricos (AdNE) estavam presentes em 5,3% das amostras (13/245)<sup>11</sup>.

Em todo o mundo já se reconhece a importância do rotavírus entre as gastrorenterites infantis. No entanto, ainda há carência de estudos a respeito dos adenovírus entre as causas de diarreia aguda em crianças.

O presente trabalho, portanto, visa detectar a presença de adenovírus em fezes provenientes de 380 crianças diarréicas que participaram de um estudo de vigilância hospitalar em Belém, Pará; obter dados a respeito da circulação desse vírus em nossa Cidade; e, com isso, alertar a população, particularmente pesquisadores e médicos, para a importância desses vírus.

**Tabela 1** – Oligonucleotídeos iniciadores espécie-específicos para amplificação pela reação em cadeia da polimerase do DNA de adenovírus

| Espécie | Iniciadores | Sequência dos iniciadores (5' - 3') | Posição no genoma | Amplicon (pb) |
|---------|-------------|-------------------------------------|-------------------|---------------|
| A       | HsgA1       | AAG GTG TCA ATY ATG TTTG            | 19296 - 19314     | 299           |
|         | HsgA2       | ACG GTT ACT TKT TT                  | 19581 - 19593     |               |
| B       | HsgB1       | TCT ATT CCC TAC CTG GAT             | 20352 - 20369     | 465           |
|         | HsgB2       | ACT CTT AAC GGC AGT AG              | 20800 - 20816     |               |
| C       | HsgC1       | ACC TTT GAC TCT TCT GT              | 21051 - 21071     | 269           |
|         | HsgC2       | TCC TTG TAT TTA GTA TC              | 21307 - 21323     |               |
| D       | HsgD1       | CCA TCA TGT TCG ACT CCT             | 19923 - 19940     | 331           |
|         | HsgD2       | AGG TAG CCG GTG AAG CC              | 20237 - 20253     |               |
| E       | HsgE1       | GAC TCT TCC GTC AGC TGG             | 20440 - 20457     | 399           |
|         | HsgE2       | GCT GGT AAC GGC GCT CT              | 20822 - 20838     |               |

pb = pares de base; Y = C/T; K = G/T.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### TÉCNICAS EMPREGADAS

O grupo estudado envolveu 380 crianças que participaram de um estudo de vigilância hospitalar/ambulatorial no período de março a setembro de 2003. Todas essas crianças encontravam-se com quadro de gastrorenterite moderada a grave, sendo as amostras fecais coletadas a níveis ambulatorial e hospitalar.

Inicialmente, as suspensões fecais a 8% foram testadas pela técnica de EIA, utilizando-se o método Premier Adenoclone (Meridian Bioscience, Ohio, EUA). O método continha uma microplaca de poliestireno com vários orifícios sensibilizados com anticorpos monoclonais específicos dirigidos contra os抗ígenos hexon reativos de grupo, portanto compartilhado por todos os adenovírus humanos, caninos, suínos e bovinos, entre outros<sup>12</sup>.

Todas as amostras positivas obtidas pelo EIA foram sorotipadas para adenovírus entérico por meio do kit Premier Adenoclone Type 40/41, proveniente do laboratório Meridian Bioscience (Ohio, EUA). Esta técnica tem o mesmo fundamento do EIA global, mas se destina a detectar apenas os抗ígenos específicos da porção hexon de AdE 40/41, com metodologia semelhante a do anterior.

Num segundo momento, 286 amostras foram testadas pela técnica imunocromatográfica. Para este ensaio foi utilizado o kit Adeno-Strip, do laboratório Coris BioConcept (Gemblux, Bélgica). Este teste consiste na utilização de fitas reativas contendo uma membrana de nitrocelulose, a qual possui partículas coloidais e específicas do anticorpo monoclonal de rato, dirigidas contra os抗ígenos hexon dos grupos A a F dos adenovírus, e um antissoro polivalente de cabra anti-IgG de rato<sup>13</sup>.

Os espécimes positivos pelo EIA e pelo ensaio imunocromatográfico foram tipados por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). A extração do DNA viral foi feita utilizando-se o kit QIAamp DNA Stool Mini kit (50), fabricado pelo laboratório QIAGEN Inc (Valencia, EUA).

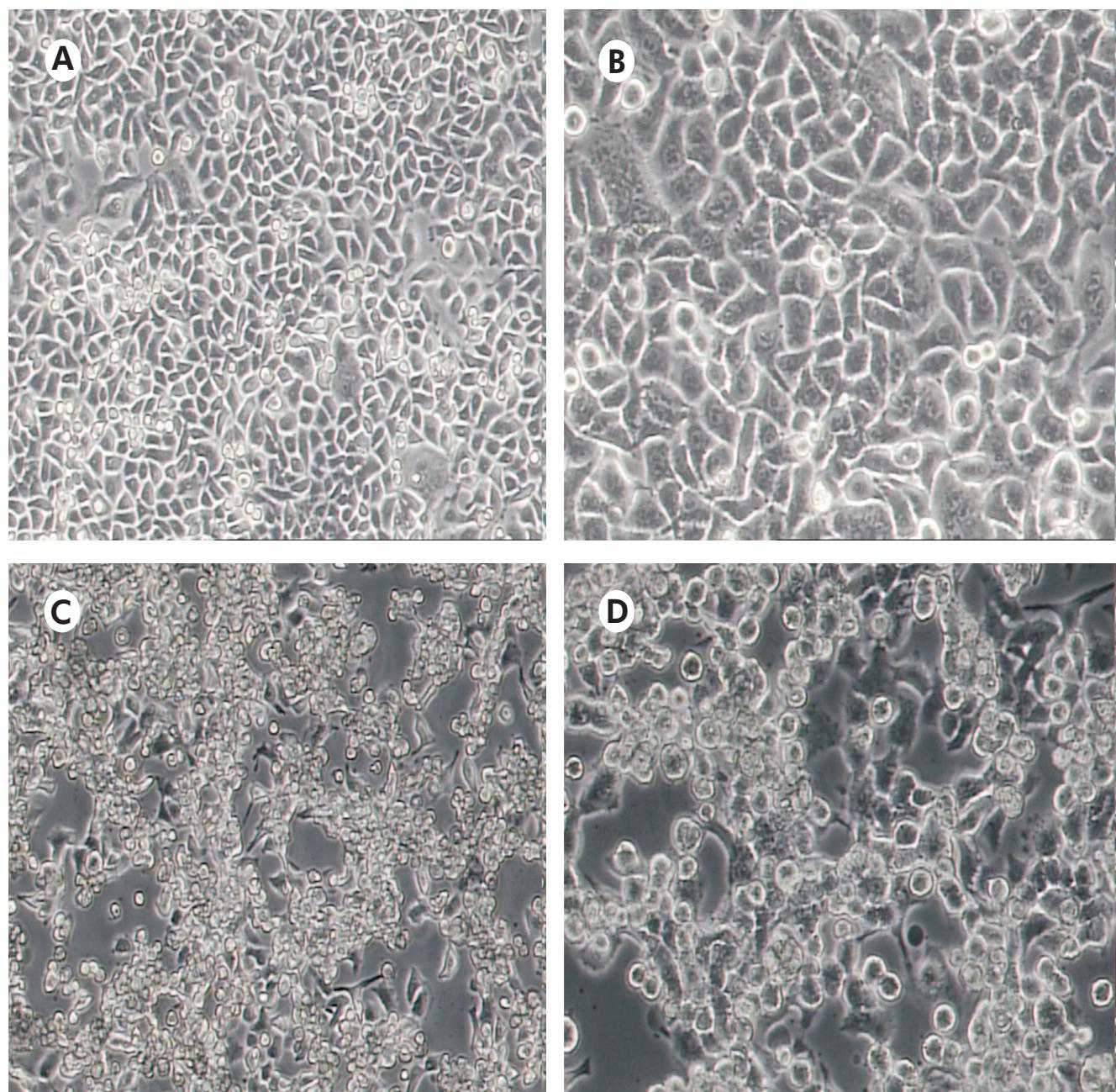
Para a reação de PCR espécie-específico utilizaram-se iniciadores (primers) consensuais, descritos na tabela 1<sup>14</sup>.

O produto de amplificação da PCR foi analisado por eletroforese horizontal (120 volts por 35 min) em gel de agarose a 1%, utilizando tampão TBE 0,5X pH 8,4. Após a eletroforese, o gel foi corado em solução de brometo de etídio a 0,5 g/mL durante 30 min. A visualização dos amplicons foi efetuada em transiluminador de ultravioleta e fotografada em sistema de captura de imagem. Utilizou-se como padrão de peso molecular o "DNA Ladder" de 123 pares de base (pb).

Todas as amostras de AdNE foram encaminhadas para a via clássica de identificação viral, ou seja, inoculação em células HEp-2<sup>15</sup>. Foi realizada a inoculação de 0,2 mL da amostra de suspensão fecal na proporção 1:8, com

AdNEs, em tubos de poliestireno com células HEp-2 em monolayer, mantidas com 1 mL (em cada tubo) de meio mínimo de manutenção, o qual continha solução de sais平衡ados (BSS), bicarbonato de sódio, sais de "Hanks", L-glutamina, aminoácidos não essenciais e essenciais, vitaminas, coenzimas, hormônios, ácidos nucleicos e derivados e 5% de soro bovino fetal.

As células foram mantidas a 37° C em atmosfera úmida e observadas diariamente ao microscópio ótico invertido, com o objetivo de visualizar o efeito citopatogênico (ECP). Como controle negativo utilizaram-se tubos não inoculados de HEp-2 da mesma passagem (Figura 2).



Fonte: Seção de Virologia do Instituto Evandro Chagas.

**A e B** = monolayer normal de células HEp-2 em objetivas de 5x e 10x, respectivamente; **C e D** = efeito citopatogênico de AdNE. Observa-se a formação de cachos entre as células, seus arredondamento e destacamento, em objetivas de 5x e 10x, respectivamente. Figuras observadas em microscopia ótica.

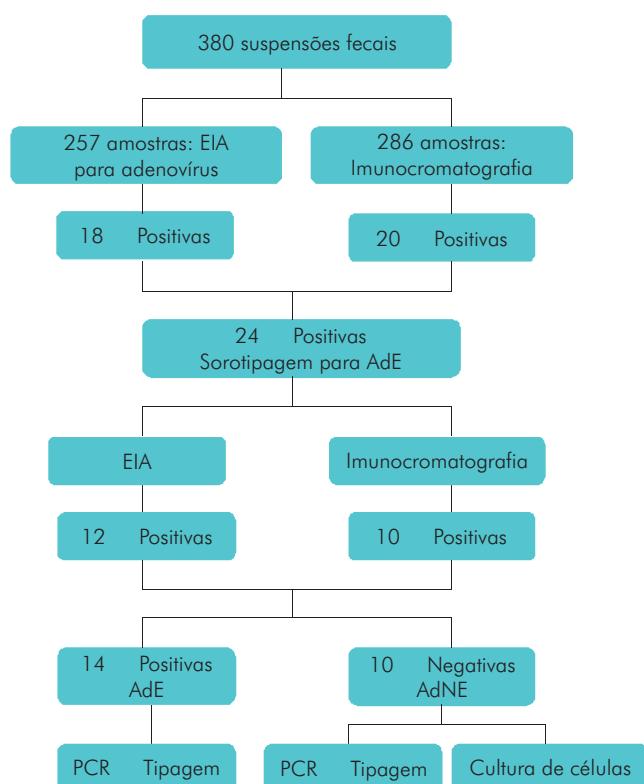
**Figura 2** – Efeito citopatogênico

A identificação dos tipos de adenovírus não entéricos (Ad1 a Ad8) ocorreu por meio de soroneutralização. Foram utilizados dois tubos de cultura de HEp-2 para cada tipo viral e uma mistura contendo 0,25 mL de antissoros tipo-específicos adicionados ao mesmo volume da "dose-desafio" (dose Challenge), obtida na ocasião da titulação. Os tubos foram incubados por 1 h à temperatura ambiente e, após, inoculados 0,2 mL por tubo. A identificação viral foi possível observando-se a ausência de efeito citopatogênico devido à neutralização do antígeno pelo anticorpo, demonstrando ser esse o tipo específico.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os adenovírus foram detectados em 6,3% (24/380) das amostras testadas por ELISA e/ou imunocromatografia e, dentre estas, os AdEs corresponderam a 3,7% (13/380) do total, portanto parcela expressiva das amostras testadas. Os adenovírus foram detectados em 7% (18/257) dos espécimes testados por ELIA e em 7,3% (20/286) por imunocromatografia. Dentre as amostras testadas por ambas as técnicas, os adenovírus foram encontrados em 9,1% (15/164) dos casos.

Os testes de ELISA e imunocromatografia específico para a detecção de adenovírus entérico (40/41) foram realizados nas 24 amostras positivas obtidas por ambas as técnicas, sendo que 12 reagiram para AdE por ELIA, dez por imunocromatografia e 14 por PCR (Figura 3).



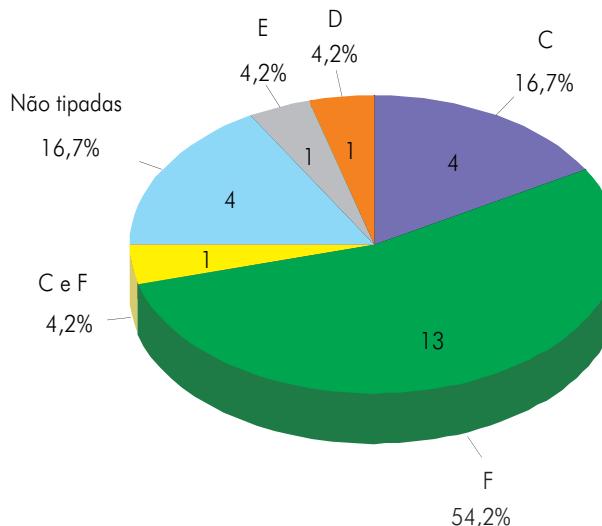
**Figura 3** – Algoritmo exibindo todas as metodologias utilizadas e resultados obtidos

Estudos realizados em outras localidades apresentaram um percentual de AdE menor do que o encontrado nesta pesquisa: Rio de Janeiro, Niterói,

Londrina e Juiz de Fora indicaram positividade de 1,55%<sup>16</sup>. Esses vírus também foram detectados em percentuais comparativamente mais elevados na China (9,6%), no Irã (6,7%) e na Alemanha (14%), envolvendo crianças diarreicas hospitalizadas<sup>17,18,19</sup>, assim como em um estudo realizado no nordeste da Nigéria, que registrou positividade de 23% quanto à presença de adenovírus<sup>20</sup>. Vale ressaltar que as diferenças observadas entre os estudos devem-se ao fato de que as amostras do nosso estudo foram provenientes de crianças com quadro de gastroenterite moderada a grave; logo, antecipavam-se taxas mais elevadas de positividade para os AdEs.

Os AdNEs estavam presentes em 2,6% (10/380) das amostras, equivalendo a 41,6% (10/24) das positivas. Dentre as amostras negativas para AdE que foram inoculadas em cultura de células, em cinco destas não foram observadas alterações morfológicas específicas que sugerissem a replicação de adenovírus. Já nas outras cinco amostras não se verificou o efeito citopatogênico. Estas amostras foram tituladas e a soroneutralização apontou que três eram adenovírus do tipo 2; as demais não foram neutralizadas por nenhum dos antissoros utilizados (1 a 8) devido à possível presença de outro tipo de adenovírus ou mesmo de um agente viral difuso. Os espécimes provenientes deste estudo foram previamente testados quanto à presença dos rotavírus. Analisando-se os resultados obtidos, observou-se a presença de três casos de infecção mista envolvendo rotavírus e adenovírus.

O teste de PCR foi realizado em 24 amostras utilizando-se os primers A (sorotipos 12, 18 e 31), B (3, 7, 11, 14, 21, 34, 35 e 50), C (1, 2, 5 e 6), D (8, 9, 10, 13 e 15) E (4) e F (40 e 41). Os resultados indicaram 14 amostras positivas para o primer F (3,7% – 14/380), cinco positivas para o primer C (1% – 4/380), um para o D e um para o E. Uma amostra mostrou-se positiva para os primers C e F, sugerindo coinfecção por AdE e AdNE, respectivamente. Um total de quatro amostras não foi tipado por nenhum dos primers testados (Figura 4).



**Figura 4** – Resultados PCR: amostras positivas para adenovírus testadas por PCR, de um total de 24 amostras

Os dados obtidos por PCR são semelhantes aos de um outro estudo realizado nos estados do Rio de Janeiro e Bahia, com 3.060 amostras de crianças hospitalizadas com sintomas de gastrorenterite, no qual obteve-se 2% de amostras positivas por PCR; destas, 65% foram positivas frente ao primer F. Vários casos de coinfeção foram detectados; dentre estes, o F/C, que também foi observado no nosso estudo<sup>21</sup>.

Observaram-se frequências de positividade comparáveis entre crianças dos sexos masculino 6,4% (13/203) e feminino 5,3% (9/169). Em duas amostras não foram disponibilizados dados sobre os sexos das crianças.

Quanto à distribuição por faixa etária, observou-se maior percentual de positividade na faixa de 18-24 meses para os adenovírus em geral, correspondendo a 5% (3/60) de casos positivos para os AdEs e 6,6% (4/60) para os AdNes, do total de crianças nesta faixa etária (Tabela 2). A maior frequência nesta faixa etária também foi registrada em outros estudos compreendendo crianças menores de 4 anos de idade. Em um estudo realizado no Estado do Maranhão, envolvendo crianças de até 5 anos de idade, a faixa etária mais acometida pelo AdE foi a de 12-18 meses, com um percentual de 14,3%<sup>22</sup>. Tal diferença pode ser justificada face à faixa etária diferente, se considerarmos o estudo em Belém.

**Tabela 2** – Frequência de adenovírus de acordo com a faixa etária das crianças provenientes de Belém, Pará. Março a setembro de 2003

| Faixa Etária                  | AdE / Total   | AdNE / Total  |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| 0 a 6 meses                   | 3,1% (1/32)   | 0%            |
| 6 a 12 meses                  | 3,6% (4/111)  | 2,7% (3/111)  |
| 12 a 18 meses                 | 2,8% (3/105)  | 1,9% (2/105)  |
| 18 a 24 meses                 | 5% (3/60)     | 6,6% (4/60)   |
| Acima de 24 a meses           | 4,7% (3/64)   | 0%            |
| Não consta data de nascimento | 0%            | 25% (2/8)     |
| Total                         | 3,7% (14/380) | 2,9% (11/380) |

AdE = adenovírus entérico; AdNE = adenovírus não entérico.

Quanto à distribuição temporal dos AdEs, o período de maior percentual ocorreu em março, com 10% (2/20) dos casos positivos, seguido pelos meses de junho, com 6,6% (4/60), maio, com 3,38% (2/59), agosto, com 3,33% (2/60) e abril, com 1,75% (1/57). Quanto aos AdNes, observou-se maior prevalência em agosto, com 7% (4/60), seguindo-se os meses de abril, com 5,26% (3/57), maio, com 3,38% (2/59) e julho, com 3% (2/65). Este discreto aumento de AdE em março pode talvez ser associado ao maior índice de precipitação pluviométrica, na região. Cabe ressaltar, entretanto, não haver evidência de sazonalidade para este vírus em diversas investigações

conduzidas em países de clima temperado, onde se configurou um caráter endêmico da infecção<sup>23,24,25</sup>. No Rio de Janeiro e na Bahia também não foi observada variação sazonal significativa<sup>21</sup>.

Considerando a água ingerida pelas crianças, foi observado um perfil comparável de casos positivos dentre as que ingeriam água mineral, com 7,8% (11/141), e água da torneira, com 6,0% (13/215) dos casos positivos. De interesse foi o fato de que nenhum caso positivo para adenovírus entérico se manifestou entre as crianças que apenas se alimentavam do leite materno, sugerindo proteção. Entretanto, tal aspecto pode relacionar-se à faixa etária.

Analizando a alimentação das crianças, foi observado um maior número de casos positivos para adenovírus entérico entre aqueles que ingeriam leite materno e também alimentação artificial, com 7,69% dos casos (1/13). Já os adenovírus não-entéricos foram mais frequentes nas crianças que ingeriam somente leite materno, com 7,7% (1/13) dos casos positivos. Este dado sugere que a mãe pode ter transferido para o bebê parte das suas imunoglobulinas contra o adenovírus durante a amamentação. Ressalte-se a aparente inexistência de investigações preegressas devidamente publicadas, abordando a ocorrência de estudos em relação à alimentação oferecida à criança.

Em nosso estudo, os adenovírus foram detectados em 9,1% (15/164) dos casos utilizando-se ambas as técnicas, ou seja, EIA e imunocromatografia. Comparando-se as técnicas de EIA e imunocromatografia, o teste imunocromatográfico mostrou sensibilidade de 83,3% e especificidade de 96,2%. Observou-se que esse teste demonstrou-se bastante satisfatório para triagem de adenovírus; no entanto, tal sensibilidade aparentemente não se repete na detecção de AdEs. Portanto, esse estudo sugere que o teste imunocromatográfico, como recurso de triagem, pode ser utilizado na rotina laboratorial para o diagnóstico de adenovírus em crianças com gastrorenterite.

Comparando-se a sensibilidade das técnicas utilizadas neste estudo, não foi observada uma concordância total entre os resultados obtidos por EIA, imunocromatografia, cultura de células e PCR. A técnica de PCR mostrou-se mais sensível que as demais, seguida pelo EIA, imunocromatografia e cultura de células.

Os dados obtidos em relação ao tempo de hospitalização mostram que as crianças com AdE passaram em média seis dias internadas e aquelas com AdNe permaneceram hospitalizadas em média por três dias.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo confirmam a circulação desses vírus na Cidade de Belém, Estado do Pará, demonstrando a importância deles nas infecções em crianças e causando gastrorenterite.



## Detection of adenoviruses in children with severe acute gastroenteritis in the City of Belém, Pará State, Brazil

### ABSTRACT

Gastroenteritis is one of the major childhood diseases worldwide. Epidemiological studies have detected adenoviruses in 2% to 22% of cases of acute infantile diarrhea in hospitals and outpatient clinics. Adenoviruses are responsible for 50% of cases of pediatric intestinal intussusception. The aim of this study was to detect the presence of these viruses in stool samples from 380 children younger than 3 years old with symptoms of gastroenteritis in the City of Belém, Pará State, Brazil, with an emphasis on serotype 40/41. The samples came from a surveillance study conducted by the hospital and outpatient clinic of the Instituto Evandro Chagas from March to September 2003. We used EIA and an immunochromatographic technique for screening, and cell culture and PCR for typing. Adenoviruses were found in 6.3% (24/380) of the samples. Enteric adenoviruses were present in 3.7% (14/380) of tested samples, which corresponded to 58.3% (14/24) of positive cases. This demonstrated that this virus is the cause of the majority cases of gastroenteritis in children. The most sensitive technique was PCR, which was able to define the serotypes of five samples that were not defined by other methods. Enteric adenoviruses predominated in the age group of 18-24 months, and the highest number of cases occurred in March 2003. The average time of hospitalization was approximately six days. The results of this study confirm the circulation of the virus in Belém, demonstrating the importance of adenoviruses as a cause of gastroenteritis in children.

**Keywords:** Gastroenteritis; Human Adenovirus; Polymerase Chain Reaction.

## Ocurrencia de adenovirus en niños con gastroenteritis aguda grave en la Ciudad de Belém, Estado de Pará, Brasil

### RESUMEN

Las gastroenteritis son una de las principales causas de enfermedad infantil en todo el mundo. Estudios epidemiológicos detectaron adenovirus en 2% a 22% de los casos de diarrea aguda infantil en hospitales y dispensarios clínicos. Los adenovirus son responsables por 50% de los casos de intususcepción intestinal pediátrica. El objetivo del estudio fue detectar la presencia de estos virus en las muestras fecales de 380 niños menores de 3 años de edad, con cuadro de gastroenteritis, en la Ciudad de Belém, Estado de Pará, Brasil, con énfasis en el serotipo 40/41. Las muestras eran provenientes de un estudio de vigilancia hospitalaria y ambulatoria, realizado por el Instituto Evandro Chagas en el período de marzo a setiembre de 2003. Se usaron las técnicas de EIA e inmunocromatografía para la selección, y cultivo de células y PCR para tipado. Los adenovirus fueron encontrados en 6,3% (24/380) de las muestras. Ya el adenovirus entérico estaba presente en 3,7% (14/380) de las muestras analizadas, lo que equivale a 58,3% (14/24) de los casos positivos, lo que demostró que ese virus es causa de gran parte de los casos de gastroenteritis en niños. La técnica más sensible fue la de PCR, que fue capaz de definir serotipos de cinco muestras que estaban sin definición. Los adenovirus entéricos predominaron en la franja etaria de 18-24 meses y el mayor número de casos ocurrió en el mes de marzo de 2003, con tiempo de hospitalización de mayor frecuencia en torno a seis días. Los resultados obtenidos en este estudio confirman la circulación de ese virus en la Ciudad de Belém, demostrando su importancia como causa de gastroenteritis en niños.

**Palabras clave:** Gastroenteritis; Adenovirus Humanos; Reacción en Cadena de la Polimerasa.



### REFERÊNCIAS

- 1 Bern C, Glass RI. Impact of diarrhoeal disease worldwide. In: Kapikian AZ, editor. *Viral infection of gastrointestinal tract*. New York: Marcel Dekker; 1994. p.1-26.
- 2 Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2001. vol. 2, p. 1657-708.
- 3 Murray AC, Lopes AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* [Internet]. 1997 May [citado 2005 mar 15];349(9061):1269-76. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retriev&db=PubMed&list\\_uids=9142060&dopt=Citation](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retriev&db=PubMed&list_uids=9142060&dopt=Citation).
- 4 Secretaria Municipal de Saúde. Senso 2000. Belém: SESMA; 2005.
- 5 Albert MJ. Enteric adenoviruses. Brief review. *Arch Virol*. 1986;88(1-2):1-17.
- 6 Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med*. 1991 Jul;325(4):252-64.
- 7 Whitelaw A, Davies H, Parry J. Electron microscopy of fatal adenovirus gastroenteritis. *Lancet*. 1977 Feb;1(8007):361.
- 8 Kotloff KL, Losonsky GA, Morris JG Jr, Wasserman SS, Singh-Naz N, Levine MM, et al. Enteric adenovirus infection and childhood diarrhea: an epidemiologic study in three clinical settings. *Pediatrics*. 1989 Aug;84(2):219-25.

- 9 Falke D. Virologia. Tradução de Yehuda Levanon, revisão e adaptação de Elfried Kirchner. São Paulo: EPU, EDUSP; 1979. 189 p.
- 10 Ginelli A, Villas Boas C, Ribeiro LA. Intussuscepção [Internet]. [citado 2005 abr 10]. Disponível em: <http://www.ctscan.com.br/casosclinicos/clinicamedica/intussuscepcao/index.php>.
- 11 Ferreira LM, Moraes MAA, Costa IV, Linhares AC, Gabbay YB, Luz CRN. Detection of adenovirus type 40/41 in hospitalized children from São Luís, Maranhão. In: 15th National Meeting of Virology; 2004 Sep 26-29; São Pedro: [s.n]; 2004. p. 67-8. (Virus Reviews & Research; vol. 9; Suppl. 1).
- 12 Cepko CL, Whetstone CA, Sharp PA. Adenovirus hexon monoclonal antibody that is group specific and potentially useful as a diagnostic reagent. *J Clin Microb.* 1983 Feb;17(2):360-4.
- 13 Leclipteux T, Col D, Venuti M, Paulart F, Van Beers D, Foor M, et al. Comparision of immunochromatography with ELISA to detect Adenovirus in stools specimens. New Insights in Gastrointestinal Diseases. London (UK): [editor desconhecido]; 1998.
- 14 Pring-Akerblom P, Trijssehaar FE, Adrian T, Hoyer H. Multiplex polymerase chain reaction for subgenus-specific detection of human adenoviruses in clinical samples. *J Med Virol.* 1999 May;58(1):87-92.
- 15 Bell JA, Huebner RJ, Rosen L, Rowe WP, Cole RM, Mastrotota FM, et al. Illness and microbial experiences of nursery children of Junior Village. *Am J Epidemiol.* 1961;74(3):267-92.
- 16 Soares CC, Volotão EM, Albuquerque MCM, Silva FM, Carvalho TRB, Nozawa CM, et al. Prevalence of enteric adenoviruses among children with diarrhea in four Brazilian cities. *J Clin Virol.* 2002;23(3):171-7.
- 17 He Y, Yang H. Typing of enteric adenoviruses in feces of infants with diarrhea. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2000;14(3):278-80.
- 18 Saderi H, Roustai MH, Sabahi F, Sadeghizadeh M, Owlia P, Jong JC. Incidence of enteric adenovirus gastroenteritis in Iranian children. *J Clin Virol.* 2002 Feb;24(1-2):1-5.
- 19 Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence molecular diversity. *J Med Virol.* 2003 Sep;71(1):82-93.
- 20 Aminu M, Ahmad AA, Umoh JU, Beer MC, Esona MD, Steele AD. Adenovirus infection in children with diarrhea disease in Northwestern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2007 Dec;6(4):168-73.
- 21 Pereira EF, Assis RMS, Rocha M. Molecular characterization of human adenovirus associated with cases of infant gastroenteritis. In: 15th National Meeting of Virology; 2004 Sep 26-29; São Pedro: [s.n]; 2004. p. 67. (Virus Reviews & Research; vol. 9; Suppl. 1).
- 22 Ferreira LM, Costa IV. Pesquisa de adenovírus entéricos e astrovírus em espécimes fecais de crianças diarréicas provenientes de São Luís, Maranhão. 2004. (Monografia). Belém (PA): Universidade Federal do Pará, Setor de Ciências da Saúde; 2004.
- 23 Bates PR, Baile AS, Wood DJ, Morris DJ, Couriel JM. Comparative epidemiology of rotavirus, subgenus F (types 40 and 41) adenovirus, and astrovirus gastroenteritis in children. *J Med Virol.* 1993 Mar;39(3):224-8.
- 24 Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ, Arrobo JO, Jeffries BC, Stallings EP, et al. Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. *J Infect Dis.* 1985 Mar;151(3):437-43.
- 25 Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, Johansson ME. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol.* 1984 Sep;20(3):365-72.

Recebido em / Received / Recibido en: 22/3/2010  
Aceito em / Accepted / Aceito en: 18/8/2010