



NOTA TÉCNICA CONJUNTA SBIm/ ASBAI / SBP — 08/02/2017

Vacina rotavírus

Autores: Alexandre Linhares, Maria Cleonice Aguiar Justino, Dirceu Solé, Fátima Rodrigues Fernandes, Emanuel Sarinho, Renata Cocco, Ana Karolina Barreto, José Geraldo Ribeiro, Helena Keico Sato, Tânia Petraglia, Heloisa Ihle Giamberardino, Eduardo Jorge Fonseca, Renato Kfoury, Solange Dourado, Adriana Ávila, Guido Levi, Isabella Ballalai, Mônica Levi, Mayra Moura, Juarez Cunha

São frequentes os questionamentos de médicos e familiares sobre a utilização da vacina rotavírus, especialmente no que se refere a sua eficácia e segurança, com particular atenção às crianças com quadros de alergia alimentar, em especial aquelas com diagnóstico ou suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

As Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBIm), de Alergia e Imunologia (ASBAI) e de Pediatria (SBP) – através de seus Departamentos Científicos de Imunizações e Alergia – fazem aqui uma breve revisão sobre a doença rotavírus, as vacinas hoje licenciadas e a importância de sua utilização, além de comentários sobre alergia alimentar, com o objetivo de esclarecer e orientar o profissional da saúde, especialmente o pediatra, para adequada orientação.

Sobre o rotavírus

O rotavírus é um grave problema de saúde pública. Segundo a OMS, a infecção por esse agente é a mais comum causa de diarreia em crianças menores de cinco anos em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 600 mil mortes por ano e 40% das hospitalizações por gastroenterites.

Apenas no continente americano, estima-se que ocorram ao redor de 75 mil internações e 15 mil óbitos anualmente relacionados à doença. Atinge tantos países ricos como pobres e em desenvolvimento, sendo, portanto, uma questão



mundial com grande impacto na mortalidade e morbidade infantil. Desde 2009, a OMS estabeleceu uma rede mundial de vigilância sentinela de doenças bacterianas invasivas e de rotavírus.

O prolongamento para diarreia persistente, não é raro, podendo levar a necessidade do uso de fórmulas especiais o que encarece ainda mais o tratamento, especialmente no âmbito da saúde pública.

Sobre a vacina rotavírus

A vacina é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e utilizada em 89 países de todos os continentes em seus calendários de vacinação.

Existem duas vacinas disponíveis: uma monovalente (Rotarix®/GSK), administrada em duas doses, adotada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil desde 2006, e outra, pentavalente (RotaTeq®/Merck), com esquema de três doses, disponível somente na rede privada.

Inúmeros estudos de efetividade têm demonstrado um grande impacto na redução de hospitalizações e óbitos relacionados a este agente em diferentes cenários epidemiológicos. O maior estudo sobre o impacto da adoção da vacina no Brasil, publicado em 2011 na revista PLoS, demonstra uma redução de 40 mil hospitalizações por diarreia aguda entre crianças menores de 5 anos, mesmo em regiões de melhor condição social (ano 2009); – declínio de 22% na mortalidade por diarreia, com cerca de 200 mortes evitadas.

Outros estudos já demonstraram que em locais com alta cobertura vacinal há proteção estendida para faixas etárias maiores, incluindo idosos, pela chamada proteção indireta ou “efeito rebanho”.



Em artigo de Costa I et al, publicado no PID em 2016, que avalia as mortes e hospitalizações por diarreia em menores de 5 anos após a introdução da vacina no Brasil, foram observadas:

- Diminuição de 20,9% nos óbitos por gastroenterite (GE) em menores de 5 anos
- Diminuição de 57,1% nos óbitos hospitalares por GE em menores de 5 anos
- Diminuição de 26,6% em hospitalizações por GE em menores de 5 anos
- Evidência de efeitos diretos e indiretos

Em outro artigo, de Fernandes EG et al, publicado na Vaccine em 2014, que avaliou o impacto da vacinação em hospitalizações por rotavírus em São Paulo, foram demonstradas:

- Diminuição de hospitalização por diarreia em 40% em <5 anos
- Diminuição de hospitalização por diarreia em 50% em lactentes
- Economia de 2 milhões US\$/ano para o Estado de SP

Segurança das vacinas rotavírus: monovalente e pentavalente

Os eventos adversos mais comuns das vacinas rotavírus são: irritabilidade, febre, vômitos e diarreia, o que pode ser também atribuído às vacinas que são aplicadas simultaneamente no calendário vacinal da criança.

Na fase de pesquisa clínica, cerca de 1.400 crianças foram estudadas, em diversos estados americanos. Não houve diferença nos eventos adversos para os dois tipos de vacinas. O evento adverso mais relatado foi irritabilidade entre todos os grupos e cerca de 10-15% apresentou febre, diarreia e vômitos, todos autolimitados. Durante o estudo, 70 bebês foram hospitalizados, mas apenas



uma dessas hospitalizações foi atribuída à vacina. Foi de um bebê de 2 meses, internado por 48 horas, 5 dias após a primeira dose, com um quadro de gastroenterite, que se resolveu sem nenhuma sequela. Além disso, sangue nas fezes foi relatado em 33 pacientes e entre estes, 14 supostamente atribuídos à vacina, todos resolvidos sem sequelas. Um caso de invaginação intestinal foi relatado, 91 dias após a última dose, não tendo sido relacionado à vacina.

Outros eventos adversos gastrointestinais relatados com as vacinas: flatulência em 2,2%, hematoquezia 0,6%. A hematoquezia em si é um evento adverso raro, na maioria os casos de resolução benigna e autolimitado, não sendo fator para contraindicar doses subsequentes, entretanto deve ser acompanhada de perto pelo Pediatra até a sua resolução e ter manejo individualizado, sempre considerando outros fatores associados (histórico pessoal e/ou familiar de alergias, exposição alimentar, etc.).

Mais de 60.000 crianças participaram dos estudos de fase III, pré-licenciamento, de cada uma das vacinas, demonstrando novamente a eficácia e o perfil de segurança das vacinas rotavírus.

Intussuscepção e a vacina

Em 1999, a vacina RotaShield®/Pfizer, primeira vacina contra o rotavírus licenciada no mercado norte americano, teve seu uso suspenso após a detecção de aumento de casos de invaginação (intussuscepção) intestinal – vigilância pós-comercialização. Como consequência aumentou-se o rigor nos testes clínicos pré e pós-comercialização das novas vacinas rotavírus.

Em 2011, em publicação de Patel MM et al, um estudo de vigilância pós vacinação no México e no Brasil , publicado no New England Journal of



Medicine, mostrou um aumento dos casos de invaginação intestinal após a introdução da vacina monovalente, de 1 caso a cada 51.000-68.000 bebês vacinados. Houve uma morte no México e duas no Brasil por invaginação até 7 dias após a vacina, principalmente após a segunda dose. Porém, a vacina preveniu em torno de 80.000 hospitalizações e 1.300 mortes a cada ano nos dois países, o que conclui que a sua efetividade supera um eventual risco de invaginação intestinal ou morte entre os vacinados.

Fernandes EG et al, em outro estudo de vigilância, publicado no Jornal de Pediatria em 2016, observaram que os casos de intussuscepção em 2007 (n = 26) e 2008 (n = 19) não foram maiores que média anual (31, faixa de 24-42) durante os anos-base de 2001-2005. Os autores sugerem que embora não tenha sido observado aumento de intussuscepção no período, a vigilância desse agravo é fundamental e deve ser reforçada.

Importante ressaltar que o Pediatra deve estar atento a essas considerações sempre avaliando o risco/benefício e notificando qualquer suspeita de evento adverso relacionado às vacinas, às Secretarias Estaduais ou à ANVISA pelo link: http://portal.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/notificacao_usu.pdf

Contraindicações e precauções das Vacinas Rotavírus

São contraindicações para a utilização das vacinas rotavírus:

- Alergia grave em dose prévia
- Alergia a um dos componentes da vacina
- Lactentes com suspeita ou diagnóstico de imunodeficiências
- História prévia de intussuscepção



- Malformações intestinais

São consideradas precauções para o uso das vacinas rotavírus:

- Doença aguda moderada ou grave com ou sem febre
- Outras imunodeficiências
- Doenças gastrointestinais (GI) crônicas
- Malformações congênitas intestinais e urinárias como espinha bífida e extrofia de bexiga

Sobre alergia alimentar

Alergia alimentar é o termo reservado às reações adversas a alimentos consequentes a uma resposta imunológica anômala à ingestão de um determinado alimento. Segundo o mecanismo imunológico envolvido pode ser classificada em mediada por IgE, não mediada por IgE e mistas o que determina as manifestações clínicas pelas quais a alergia se manifesta.

Embora o trato gastrintestinal (TGI) receba grande quantidade de proteínas alimentares potencialmente alergênicas, a maioria das crianças não desenvolve alergia alimentar. Predisposição genética e uma série de fatores ambientais (epigenética) contribuem para que haja uma quebra da tolerância oral (TO) e consequentemente o aparecimento dos sintomas relacionados. A TO é definida como um estado de ausência de reatividade local e sistêmica do sistema imunológico quando em contato com antígenos administrados por via oral. A microbiota intestinal exerce importante papel neste processo. A perda da TO é o primeiro passo para o desenvolvimento da alergia alimentar.

Entre os fatores ambientais identificados como fatores de risco para a quebra da TO encontramos: gênero, etnia, presença de polimorfismos genéticos, mudanças na dieta (vitamina D, tipo de gordura, antioxidantes,



obesidade), hipótese da higiene (redução de exposição a agentes infecciosos, parasitas, tipo de colonização intestinal), exposição à alérgenos alimentares antes dos 4 meses de vida e sensibilização por via cutânea apresentam destaque na investigação científica.

Os principais alimentos envolvidos na alergia alimentar são: leite de vaca (LV), soja, trigo, ovo, amendoim, peixes e crustáceos. Entre os lactentes predomina a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV). A real dimensão da APLV no Brasil é desconhecida. Estudo observacional revelou ser 5,4% a prevalência de suspeita de ALPV entre crianças com sintomas gastroenterológicos, e 2,2% a incidência.

As manifestações clínicas da alergia alimentar, como a APLV, são dependentes do mecanismo imunológico envolvido. As reações mediadas por IgE são de início rápido (urticária, angioedema, vômitos, diarreia, broncoespasmo agudo e choque anafilático), em até duas horas após exposição ao alérgeno. As não mediadas por IgE (possivelmente linfócitos T) geralmente se manifestam com sintomas tardios envolvendo preferencialmente o trato gastrointestinal (coloproctite, proctite ou proctocolite eosinofílica alérgica, enterocolite induzida por proteína e a hemossiderose pulmonar). Alergias mistas decorrem da associação de mecanismo IgE dependente e não IgE dependente. São exemplos: esofagite eosinofílica, a gastroenteropatia eosinofílica, a dermatite atópica e mais raramente, asma (Quadro I).

As formas não mediadas por IgE são mediadas por células T e em boa parte dos casos apresentam história natural efêmera, ou seja, a tolerância imunológica ocorre nos primeiros anos de vida.

Importante ressaltar que a permeabilidade intestinal permanece aumentada por período variável após o nascimento e favorece a absorção de antígenos que modulam a resposta imunológica. Neste período, a formação adequada do microbioma e o aleitamento materno constituem importantes moduladores para a formação de uma microflora adequada.

Quadro I – Manifestações clínicas associadas à alergia às proteínas do leite de vaca.

IgE mediada	Não IgE mediada	Mista (IgE e não IgE mediada)
Sintomas sistêmicos		
Anafilaxia		
Sintomas cutâneos		
Urticária	Dermatite de contato	Dermatite Atópica
Angioedema	Dermatite herpetiforme	
Erupção morbiliforme		
Sintomas gastrintestinais		
Síndrome da alergia oral	Síndrome da Enterocolite Induzida por Proteína (FPIES)	Esofagite Eosinofílica
Hipersensibilidade gastrintestinal imediata	Proctocolite Induzida por Proteína	Gastroenterite Eosinofílica
	Enteropatia induzida por Proteína	
	Doença Celíaca	
Sintomas respiratórios		
Rinoconjuntivite aguda	Hemosiderose Pulmonar Induzida por alimento	Asma
Laringoespasma	Síndrome de Heiner	
Broncoespasma		



Associação entre vacina rotavírus e APLV

Não há estudos publicados que demonstrem aumento ou desencadeamento de APLV em crianças vacinadas contra o rotavírus. Lactentes que apresentam quadro de APLV com doença diarreica moderada ou grave ou vômitos, devem ter a aplicação da vacina adiada até a recuperação geral.

A vacina pode, raramente, causar sangue nas fezes (hematoquezia) pela hiperplasia nodular linfoide, resultando em colite crônica inespecífica.

A rigor a doença causada pelo RV historicamente nunca esteve associada à APLV, mas, eventualmente, houve relatos de casos de diarreia prolongada em algumas crianças em que o RV causou extensa destruição das vilosidades intestinais com redução da atividade da lactase que voltou à normalidade após recuperação do epitélio intestinal.

Ambas as vacinas são compostas por vírus vivo atenuado, incapazes de causar doença, não havendo relação com o desenvolvimento de APLV. Por outro lado, nos últimos 10 anos, a ampliação do conhecimento e uso de exames diagnósticos para APLV tem contribuído para maior número de casos suspeitos e diagnosticados. Além disso, a idade em que a vacina é realizada coincide com a idade de maior diagnóstico da APLV, podendo aí haver forte coincidência temporal de fatores envolvidos, associados ao fato de que as alergias alimentares estão aumentando em número, mesmo antes da introdução da vacina rotavírus em 2006.

Pacientes que apresentaram reação alérgica ameaçadora à vida relacionada a algum componente vacinal e aqueles com reação alérgica grave ao látex, não devem receber esta vacina.



No “12th Annual International Rotavirus Symposium”, realizado em setembro de 2016, (com participação de órgãos como CDC, Instituto Sabin, Fundação Bill & Melinda Gates, entre outros), em momento algum se estabelece uma relação vacina rotavírus e APLV. Veja o último boletim do Program for Appropriate Technology in Health (PATH) em:

http://www.path.org/publications/files/CVIA_rotavirus_fs.pdf

Nota da OPAS, OMS e Ministério da Saúde sobre o assunto

“Tem circulado nas redes sociais informações falsas sobre a vacina rotavírus humano (VORH) atenuada estar desencadeando alergia à proteína do leite de vaca nas crianças vacinadas.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) endossa o posicionamento do Ministério da Saúde brasileiro ao esclarecer que essa vacina não contém a proteína do leite de vaca em sua composição. Tampouco há evidências científicas do desenvolvimento de alergia ao leite desse animal após a administração do produto, conforme constatado pelos laboratórios Biomanguinhos e GSK (responsáveis pela produção da vacina distribuída no Brasil).”

http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4925:opasoms-e-ministerio-da-saude-esclarecem-que-vacina-controrotavirus-nao-causa-alergia&Itemid=821

Recomendações

A OMS em seu último *position paper* sobre a vacina rotavírus mantém a recomendação da vacinação universal:

<http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>



Calendários

Ministério da Saúde:

Vacina rotavírus humano: administrar 2 doses, aos 2 e 4 meses de idade. A 1ª dose pode ser administrada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias. A 2ª dose pode ser administrada a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias. Manter intervalo mínimo de 30 dias entre as doses. Se a criança regurgitar, cuspir ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose.

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm):

Vacina rotavírus monovalente RV1: duas doses, idealmente aos 2 e 4 meses de idade. Vacina rotavírus pentavalente RV5: três doses, idealmente aos 2, 4 e 6 meses de idade. Para ambas as vacinas, a primeira dose pode ser feita a partir de 6 semanas de vida e no máximo até 3 meses e 15 dias, e a última dose até 7 meses e 29 dias. O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias.

Se a criança cuspir, regurgitar ou vomitar após a vacinação, não repetir a dose. Não utilizar em crianças hospitalizadas. Em caso de suspeita de imunodeficiência ou RNs cujas mães fizeram uso de biológicos durante a gestação, a vacina pode estar contraindicada e seu uso deve ser avaliado pelo médico (consulte os Calendários de vacinação SBIIm pacientes especiais).

<http://sbim.org.br/images/files/calend-sbim-crianca-2016-17-160914c-spread.pdf>

Sociedade Brasileira de Pediatria:

Rotavirus – Existem duas vacinas licenciadas. A vacina monovalente incluída no PNI, indicada em duas doses, seguindo os limites de faixa etária: primeira dose aos 2 meses (limites de 1 mês e 15 dias até, no máximo, 3 meses e 15 dias) e



a segunda dose aos 4 meses (limites de 3 meses e 15 dias até no máximo 7 meses e 29 dias). A vacina pentavalente, disponível na rede privada, é recomendada em três doses, aos 2, 4 e 6 meses. A primeira dose deverá ser administrada no máximo até 3 meses e 15 dias e a terceira dose deverá ser administrada até 7 meses e 29 dias. O intervalo mínimo é de quatro semanas entre as doses.

Se a criança regurgitar, cuspir ou vomitar durante a administração da vacina ou depois dela, a dose não deve ser repetida. Recomenda-se completar o esquema com a vacina do mesmo laboratório produtor.

<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/08/Calendario-Vacinacao-2016-19out16.pdf>

Recomendações finais:

As Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBiM), Pediatria (SBP) e Alergia e Imunologia (ASBAI) reafirmam a eficácia e a segurança das vacinas rotavírus e recomendam o uso rotineiro no calendário vacinal da criança, face a grande importância e impacto que a doença tem na saúde infantil.

Referências:

Advisory Committee on Immunization Practices: vaccines for children program vaccines to prevent rotavirus gastroenteritis. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/0608-rotavirus.pdf>

Ang Li et al. The establishment of the infant intestinal microbiome is not affected by rotavirus vaccination. Scientific Reports 4:7417
DOI:10.1038/srep07417



[Brandtzaeg P.](#) Food allergy: separating the science from the mythology. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol.](#) 2010 Jul; 7 (7): 380-400.

[Carmo GMI et al.](#) Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med.* 2011 Abr; 8 (4).

Centers for Disease Control and Prevention. [Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination.](#) *MMWR*, October 21, 2011, Vol. 60, #41. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a5.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. [Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine.](#) *MMWR*, June 11, 2010, Vol. 59, #22. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5922a3.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015).

Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination — United States, 2000–2014. **April 10, 2015 / 64(13);337-342.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a1.htm>

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR*, February 6, 2009, Vol. 58, #RR-02. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm>



Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus Vaccine Safety.

Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavirus-vaccine.html>

Costa I et al. Sustained Decrease in Gastroenteritis-related Deaths and Hospitalizations in Children Less Than 5 Years of Age After the Introduction of Rotavirus Vaccination: A Time-Trend Analysis in Brazil (2001-2010), *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jun;35(6):e180-90. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rota.html#contraindications>

Fernandes EG et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations in São Paulo State, Brazil. *Vaccine* 2014 Jun 5;32(27):3402-8.

Fiochi et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Sup21):1-125.

Guia Prático de diagnóstico e tratamento da Alergia as Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2012; 35(6):203-233.

Gupta RS et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1):e9-17.

Jacob CMA et al. Manejo da alergia ao leite de vaca em Solé D, Bernd LAG, Rosario NA (ed) *Tratado de Alergia e Imunologia clínica*, 1ªed, Atheneu, São Paulo, 357-65.

Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-97.

Libster R et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics.* 2016 Feb;137(2):1-10.



Mallozi MC et al. Alergia a alimentos. In: Solé D, Bernd LAG, Rosário Filho NA. Tratado de Alergia e Imunologia Clínica. São Paulo, Editora Atheneu; 2011. P. 345-356.

Mallozi MC et al – Alergia a alimentos em Solé D, Bernd LAG, Rosario NA (ed) Tratado de Alergia e Imunologia clínica, 1ªed, Atheneu, São Paulo, 345-65, 2011.

Motta MEFA et al. Intolerância ou alergia à proteína do leite de vaca. Em Sarinho ESC, Alves JGB. Alergia e Imunologia na Criança e no Adolescente, 1ªed, IMIP, Medbook, Rio de Janeiro, 2013 .

Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015; 36:172–184.

Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. Mucosal Immunol 2012;5:232-39.

Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. New England Journal of Medicine, 2011, 364:2283–2292.

Pozzo-Rubio T et al. Influence of early environmental factors on lymphocyte subsets and gut microbiota in infants at risk of celiac disease; the PROFICEL study. Nutri Hosp. 2013;28(2):464-73.

[Prescott S](#), [Allen KJ](#). Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. [Pediatr Allergy Immunol](#). 2011 Mar;22(2):155-60.

Rota Council. Rotavirus: common, severe, devastating, preventable. The latest evidence & what's needed to stop illnesses and deaths. February 2016.

Disponível em: <http://rotacouncil.org/resources/White-paper-FINAL-v2.pdf>



Sampson HÁ et al. Food allergy: A practice parameter update—2014. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-25.

[Sampson HA](#). Food allergy: Past, present and future [Allergol Int](#). 2016 Oct; 65 (4): 363-369

Sarinho ECS, Chong-Neto HJ, Solé D, et al. Anafilaxia, Guia Prático de Atualização. Departamento de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Acessado em 10/11/2016:

<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2012/12/Alergia-GuiaPratico-Anafilaxia-Final.pdf>

Solé D et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2012;35(6):203-33.

Vieira MC et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's Milk allergy. BMC Pediatrics 2010,10:25.

[Wang CM](#), [Chen SC](#), [Chen KT](#). Current status of rotavirus vaccines. World J Pediatr, Vol. 11 No 4. November 15, 2015.

World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88:49. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1>

[Yen C et al](#). Rotavirus vaccination and intussusception – Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research



priorities in low and middle income countries. Hum Vaccin Immunother, 12 (10): 2580-2589.

Zhang H et al. Probiotics and virulent human rotavirus modulate the transplanted human gut microbiota in gnotobiotic pigs. Gut Pathogens 2014,6:39.