

---

## ASTROVÍRUS

---

---

---

---

*Rodrigo Alessandro Tôgo Santos e Divina das Dôres de Paula Cardoso<sup>1</sup>*

### RESUMO

Os astrovírus têm sido descritos como importantes enteropatógenos associados à gastroenterite aguda em crianças e outros grupos etários em todo o mundo. São vírus pertencentes à família *Astroviridae* que possui dois gêneros dos quais apenas o *Mamastrovirus* acomete o homem. Estes vírus possuem RNA de fita simples, de polaridade positiva e são poliadenilados na extremidade 3'. São desnudos, apresentam um nucleocapsídeo de simetria icosaédrica, têm diâmetro de 28nm a 40nm e uma arquitetura peculiar com projeções superficiais semelhantes a uma estrela de cinco a seis pontas. Atualmente são conhecidos oito tipos de astrovírus humanos (HAstVs). O conhecimento sobre a epidemiologia da infecção por astrovírus e a disponibilidade de métodos de detecção rápidos e eficazes destes vírus são importantes para as estratégias de prevenção e controle.

**DESCRITORES:** Astrovírus. Diagnóstico laboratorial de astrovírus. Epidemiologia de astrovírus.

### INTRODUÇÃO

A gastroenterite aguda é considerada causa significativa de morbidade e mortalidade em humanos em todo o mundo (Bereciartu et al., 2002; Clark & McKendrick, 2004). A estimativa de mortalidade é de mais de 3 milhões de pessoas por ano e a maioria dos óbitos ocorre nos países em desenvolvimento (Wilhelmi et al., 2003).

Os enteropatógenos virais são reconhecidos como os mais importantes agentes etiológicos relacionados com quadros de gastroenterite aguda. Os de maior relevância são os rotavírus, adenovírus entéricos, astrovírus e calicivírus humanos, embora, recentemente, estudos venham demonstrando a importância de outros

---

<sup>1</sup> Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia (DMIPP), Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG).

Endereço para correspondência: Divina das Dôres de Paula Cardoso, Rua 235, eq. com a 1ª Avenida, Setor Universitário. CEP 74605-050, Goiânia, Goiás. E-mail: dcardoso@iptsp.ufg.br

Recebido para publicação em 17/8/2005. Aceito em 19/11/2005.

agentes como torovírus, pestivírus, picobirnavírus e o vírus Aichi (Middleton, 1996; Wilhelmi et al., 2003; Yamashita et al., 1998; Yamashita et al., 2001).

Os astrovírus são considerados importantes enteropatógenos e estão associados a surtos diarreicos envolvendo crianças jovens e outros grupos etários em todo o mundo (Matsui & Greenberg, 2001; Mitchell, 2002; Simpson et al., 2003).

## HISTÓRICO

A primeira evidência da associação de astrovírus com casos de gastroenterite aguda foi relatada por Appleton e Higgins, em 1975, em maternidade localizada no sul da Inglaterra. Neste mesmo ano, Madeley e Cosgrove caracterizaram o agente por meio de Microscopia Eletrônica (ME), na qual visualizaram partículas virais que apresentavam projeções em suas superfícies semelhantes a uma estrela de cinco a seis pontas.

Em 1981, Lee e Kurtz relataram pela primeira vez o cultivo de astrovírus, o que foi obtido pelo emprego de células de rim de embrião humano (HEK) para isolamento inicial a partir de espécimes fecais, com subsequente adaptação de algumas amostras para propagação em linhagem contínua de rim de macaco *Rhesus* (LLC-MK2). Em 1984, foi determinada a existência de cinco sorotipos virais pelo uso da técnica de imunofluorescência (Kurtz & Lee, 1984). Atualmente, os astrovírus humanos (HAstVs) são classificados em oito sorotipos/genotipos (Méndez-Toss et al., 2000; Sakamoto et al., 2000).

No final da década de 1980, foi desenvolvido um ensaio imunoenzimático que visava detectar antígeno viral e, em 1991, a relevância médica destes vírus foi estabelecida (Herrmann et al.; 1988; Herrmann et al.; 1991).

A década de 1990 foi marcada pelo advento de técnicas moleculares que permitiram o desenvolvimento de procedimentos com maior sensibilidade e especificidade para a detecção do agente viral. Entre elas destacam-se a reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição reversa (*RT-PCR*) e outras metodologias que visam à clonagem e ao seqüenciamento do genoma viral (Matsui & Greenberg, 2001; Mitchell, 2002; Walter & Mitchell, 2003), possibilitando, dessa maneira, o conhecimento e a comparação das seqüências nucleotídicas dos genomas entre os tipos de astrovírus humanos e animais conhecidos, além da obtenção de dados sobre as seqüências completas dos genomas dos seguintes tipos humanos: tipo 1 (Lewis et al., 1994; Willcocks & Carter, 1993), tipo 2 (Jiang et al., 1993), tipo 3 (Oh & Schreier, 2001) e tipo 8 (Méndez-Toss et al., 2000).

## CLASSIFICAÇÃO

Os astrovírus pertencem à família *Astroviridae* que é dividida em dois gêneros: *Mamastrovirus* e *Avastrovirus*. O gênero *Mamastrovirus* inclui os oito tipos de astrovírus humanos e aqueles que acometem suínos, felinos, caninos,

bovinos e ovinos. O gênero *Avastrovirus* engloba astrovírus que infectam aves como patos, perus e galinhas (vírus da nefrite aviária) (Lukashov & Goudsmit, 2002; Matsui & Greenberg, 2001; Walter & Mitchell, 2003).

## ESTRUTURA MORFOLÓGICA

Os astrovírus são vírus esféricos, pequenos, com diâmetro de 28 nm a 40 nm. São não envelopados e possuem um capsídeo icosaédrico composto por, pelo menos, três proteínas de 35kDa a 22kDa (Bass & Qiu, 2000; Bass & Upadhyayula, 1997; Matsui & Greenberg, 1996). Possuem uma morfologia peculiar de estrela de cinco a seis pontas que é observada somente em 10% das partículas virais quando visualizadas sob ME ou quando submetidas a soluções alcalinas concentradas (Matsui & Greenberg, 2001; Risco et al., 1995).

## CARACTERÍSTICAS GENÔMICAS E ANTIGÊNICAS

Os astrovírus possuem um genoma de RNA fita simples de polaridade positiva, com aproximadamente 6.800 nucleotídeos e apresenta uma cauda poliadenilada (Poli A) na sua extremidade 3' (Matsui & Greenberg, 2001).

A organização genômica dos astrovírus inclui três regiões de leitura aberta – Open Reading Frame, ORF – (ORF1a, ORF1b e ORF2). Cada uma delas codifica pelo menos uma poliproteína viral (Geigenmüller et al., 2002; Méndez et al., 2002; Méndez et al., 2003).

As regiões ORF1a e ORF1b, localizadas próximas à extremidade 5' do genoma, são responsáveis pela codificação de uma poliproteína não-estrutural denominada NSP1ab de 160 kDa, a qual é clivada em duas proteínas NSP1a (103 kDa) e exibe uma seqüência codificante para a serina protease viral e uma outra de 57 kDa que apresenta motivos de uma RNA polimerase-RNA dependente (Méndez et al., 2003).

Durante o processo de replicação e biossíntese viral no interior da célula hospedeira, há a produção de um RNA subgenômico com aproximadamente 2.4 Kb de tamanho, colinear à extremidade 3' do RNA genômico, o qual está envolvido na produção das proteínas virais estruturais (Matsui & Greenberg, 2001; Monroe et al., 1991; Monroe et al., 1993). A região RLA2 é encontrada nos dois tipos de RNA viral (genômico e subgenômico) e está próxima à extremidade 3' de ambos RNAs (Lewis et al., 1994; Matsui & Greenberg, 2001; Monroe et al., 1993). Essa região codifica um produto primário, precursor do capsídeo viral, de aproximadamente 90 kDa, que é clivado para produzir uma proteína de 70 kDa montada dentro da partícula viral e que, na presença de tripsina, forma pelo menos três peptídeos menores com massas moleculares de 26 kDa a 34 kDa (Bass & Qiu, 2000; Belliot et al., 1997a; Méndez et al., 2002; Sánchez-Fauchier et al., 1994).

## PATOGÊNESE, PATOLOGIA E QUADRO CLÍNICO

A transmissão de astrovírus ocorre por contatos íntimos com pessoas infectadas, pela água e alimentos contaminados ou, provavelmente, por fômites conseqüentes da rota fecal-oral (Matsui & Greenberg, 1996). No caso da transmissão por água e alimentos contaminados, deve ser considerada a possibilidade de várias fontes de infecção: fontes de água destinadas para consumo, água para recreação (piscinas e rios), água de esgoto contendo resíduos humanos, alimentos marinhos (ostras e moluscos), entre outras (Abad et al., 1997; Maunula et al., 2004; Matsui & Greenberg, 2001; Walter & Mitchell, 2003).

Os aspectos da patogênese da infecção causada por astrovírus em humanos são pouco conhecidos. Relatos de casos de diarreia relacionada com astrovírus, ocorridos em crianças, sugerem que a replicação viral ocorre em células epiteliais intestinais. Em outros estudos já foi identificada a presença de partículas virais no epitélio de biópsia duodenal e em macrófagos da lâmina própria de indivíduos com infecção sintomática pelos vírus (Mitchell, 2002; Phillips et al., 1982).

O período de incubação observado em infecções por astrovírus varia de um a quatro dias. A enfermidade causada pelos vírus tende a ser leve e autolimitada e geralmente não resulta em significativo quadro de desidratação ou na necessidade de hospitalização. A infecção produz um quadro de gastroenterite aguda, no qual o sintoma típico é diarreia aquosa e leve que pode persistir por dois a três dias. Além disso, pode haver associação com outros sintomas como, por exemplo, vômito, febre, anorexia e dor abdominal que duram em média quatro dias (Matsui & Greenberg, 2001; Mitchell, 2002; Walter & Mitchell, 2003). A complicação maior que pode resultar da infecção por astrovírus é a desidratação, associada ou não a baixo estado nutricional ou à infecção mista severa ou mesmo à imunodeficiência (Matsui & Greenberg, 2001).

## IMUNIDADE

Os aspectos determinantes na imunidade de astrovírus não são bem compreendidos. Infecções sintomáticas por estes vírus são encontradas principalmente, em crianças jovens e idosos (Wilhelmi et al., 2003). Essa distribuição bifásica de infecções sintomáticas levou à sugestão de que anticorpos adquiridos nos primeiros anos de vida conferem proteção contra a enfermidade ocasionada por este agente viral até a fase adulta do indivíduo e que a imunidade relacionada com esses vírus tende a diminuir em pessoas com idade mais avançada (Matsui & Greenberg, 2001). Além disso, estudos em voluntários adultos indicam que níveis detectáveis de anticorpos específicos no soro impedem reinfecções relacionadas com esses vírus (Kurtz et al., 1979; Matsui & Greenberg, 2001).

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial de infecções causadas por astrovírus é baseado na detecção de partículas ou do genoma viral em espécimes clínicos (fezes, *swabs* retais). Várias metodologias podem ser empregadas na detecção e caracterização desses vírus: ME e imunomicroscopia eletrônica (IME), ensaio imunoenzimático (EIE), aglutinação em látex, cultivo viral com o emprego de culturas celulares e procedimentos moleculares, sendo que todas elas apresentam suas respectivas vantagens e desvantagens (Matsui & Greenberg, 2001; Mitchell, 2002; Walter & Mitchell, 2003; Wilhelmi et al., 2003).

A detecção de partículas de astrovírus em espécimes fecais empregando-se as técnicas de ME ou IME tem sido utilizada inclusive para a elucidação do diagnóstico desses vírus. No caso da ME, trata-se de um procedimento rápido que não exige partículas virais viáveis, mas requer alta concentração de vírus no espécime clínico (Madeley, 1993; Matsui & Greenberg, 2001; Rác, 2004). Por outro lado, a ME é uma técnica que exige experiência e interpretação acurada por parte da pessoa responsável pelo procedimento, o que dificulta a utilização da metodologia (Rác, 2004).

O desenvolvimento de EIEs com o emprego de anticorpos monoclonais ou policlonais possibilitou o aumento de sensibilidade na detecção de astrovírus no diagnóstico laboratorial, incluindo a possibilidade de análise simultânea de um grande número de amostras (Glass et al., 1996; Herrmann et al., 1988; Herrmann et al., 1990; Lew et al., 1991; Moe et al., 1991; Shastri et al., 1998; Walter & Mitchell, 2003). Esses testes, quando comparados às técnicas de ME e IME, revelam ser mais sensíveis e específicos. Atualmente, “kits” que utilizam anticorpos monoclonais grupo-reativos para capturarem antígenos virais estão comercialmente disponíveis (Glass et al., 1996; Herrmann et al., 1990; Matsui & Greenberg, 2001; Mitchell, 2002).

Testes que empregam a aglutinação em látex têm sido desenvolvidos para astrovírus e são considerados procedimentos simples, rápidos, menos dispendiosos e com elevados índices de especificidade, além de também permitirem a análise de grande número de amostras. Entretanto, ainda é necessário que seus protocolos sejam aperfeiçoados para garantir o aumento da sensibilidade (Komoriya et al., 2003).

O desenvolvimento de técnicas moleculares como *RT-PCR*, hibridização (*dot-blot*, *Northern blotting* e ensaio de hibridização líquida), *NASBA* (amplificação baseada em seqüência de ácido nucléico) e metodologias para genotipagem e seqüenciamento de astrovírus permitiram um grande avanço na detecção e na caracterização do genoma desses agentes por serem métodos bastante sensíveis e específicos. Os testes de hibridização são procedimentos que fazem uso de sondas específicas e que demonstram eficácia no diagnóstico viral, agilidade e facilidade de execução (especialmente o ensaio de hibridização líquida), mas podem ser laboriosos e demandar tempo para sua realização, como no caso do *Northern blotting* e do *dot-blot* (Belliot et al., 2001; Tai et al., 2003). A técnica de *NASBA* para detecção de astrovírus,

desenvolvida por Tai et al. (2003), apresenta índices semelhantes ou maiores de sensibilidade quando comparada à *RT-PCR*. Contudo, os produtos derivados da *NASBA* podem ser mais instáveis e difíceis de serem trabalhados. Além desses aspectos, nesta técnica há a possibilidade de ocorrência de interações inespecíficas e de inibidores nas amostras submetidas à análise, o que pode limitar o seu uso.

A *RT-PCR* é uma metodologia em que há a utilização de iniciadores que resultam na geração de produtos, já desenvolvida a partir das três regiões do genoma dos astrovírus (Belliot et al., 1997b). Os iniciadores desenhados para a região *ORF2* do genoma são atualmente empregados, em larga escala, para a detecção viral em estudos epidemiológicos (McIver et al., 2000; Mitchell et al., 1999; Noel et al., 1995; Oh et al., 2003; Schnagl et al., 2002). É uma técnica que possui nível de sensibilidade maior quando comparada com os EIEs, embora seja vulnerável à contaminação de seus produtos e à presença de agentes inibidores que podem produzir resultados falso-negativos (Grimm et al., 2004; Tai et al., 2003). Metodologias que empregam variantes da *PCR* como a *Nested-PCR*, por exemplo, são utilizadas na caracterização dos oito genótipos de astrovírus humanos com iniciadores também desenhados para as três regiões do genoma viral, em especial para a região *ORF2* (Jakab et al., 2003; Oh & Schreier, 2001; Sakamoto et al., 2000).

O seqüenciamento genômico tem sido utilizado para astrovírus, objetivando a obtenção de seqüências genômicas, parciais ou completas, que possibilitem a definição de tipos de astrovírus. Esse procedimento apresenta ainda outras vantagens: tornar possível a observação da ocorrência de variações nucleotídicas nos genomas desses vírus e uma melhor compreensão do relacionamento evolucionário entre os astrovírus humanos e de outros animais (Espul et al., 2004; Jakab et al., 2003; Lukashov & Goudsmit, 2002; Méndez-Toss et al., 2000; Oh & Schreier, 2001).

O cultivo de vírus em linhagens celulares proporciona o isolamento e a identificação viral. Muitas linhagens celulares têm sido empregadas no cultivo de astrovírus; as mais utilizadas são as células de hepatoma de fígado humano (PLC/PRF/5), as células HEK e as linhagens contínuas de células de adenocarcinoma de cólon humano (HT-29 e CaCo-2) (Lee & Kurtz, 1981; Silva et al., 2001; Taylor et al., 1997; Willcocks et al., 1990). Estas últimas têm mostrado melhores resultados no cultivo celular de astrovírus, apesar de que bons resultados também vêm sendo obtidos com a utilização das células PLC/PRF/5, das células de rim fetal de macaco verde africano (MA-104) e da linhagem contínua de células de carcinoma de cólon humano (T84) (Brinker et al., 2000; Taylor et al., 1997).

Recentemente, tem sido utilizada uma combinação entre as técnicas de cultivo celular e *RT-PCR*, o que deu origem a uma nova metodologia denominada *ICC/RT-PCR* (reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição reversa integrada ao cultivo celular), que vem sendo empregada na análise tanto de amostras humanas quanto do meio ambiente com o fim de aumentar a sensibilidade para a detecção viral (Chapron et al., 2000; Grimm et al., 2004; Mustafa et al., 1998).

## EPIDEMIOLOGIA

Os astrovírus são enteropatógenos de distribuição mundial, os quais, depois dos rotavírus, são reconhecidos como a segunda causa mais comum de gastroenterite viral em bebês e crianças jovens hospitalizadas (Dennehy et al., 2001; Giordano et al., 2001; Okitsu-Negishi et al., 2004; Rodriguez-Baez et al., 2002).

Epidemias de diarreia associada a astrovírus já foram relatadas em escolas, creches, hospitais geriátricos e pediátricos e outras instituições como asilos que atendem a pessoas idosas (Silva et al., 2001; Walter & Mitchell, 2003). Surto esporádicos de gastroenterite associados a estes vírus têm sido relatados entre militares e em comunidades rurais (Belliot et al., 1997c; Maldonado et al., 1998). Além disso, surtos relacionados com o consumo de alimentos contaminados e atribuídos ao agente já acometeram centenas de crianças e adultos no Japão (Oishi et al., 1994; Utagawa et al., 1994).

Existem relatos de casos de pacientes imunocomprometidos hospitalizados (adultos e crianças), principalmente aqueles submetidos a transplantes, e pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, que apresentam quadros diarreicos relacionados com astrovírus com períodos prolongados de excreção viral, que ocorrem, geralmente, durante semanas ou meses, mesmo após a implantação de medidas de controle da infecção (Cubitt et al., 1999; Sebire et al., 2004; Shastri et al., 1998; Treviño et al., 2001).

A distribuição etária da infecção por astrovírus humanos varia de acordo com a localização geográfica e as condições demográficas da população (Walter & Mitchell, 2003). Geralmente, a faixa etária em que mais se observa infecção por este agente viral é a de crianças com menos de 5 anos de idade, conforme já foi demonstrado em estudos realizados em vários países como França, Itália, Argentina, Colômbia e Venezuela (Bon et al., 1999; De Grazia et al., 2004; Giordano et al., 2004; Medina et al., 2000). Estudos de soroprevalência também têm demonstrado que até 90% das crianças nesta faixa etária já foram infectadas por este enteropatógeno (Mitchell, 2002).

A associação de casos de gastroenterite aguda com astrovírus vem sendo evidenciada, em crianças, por meio de estudos realizados em países asiáticos como China, Paquistão e Japão, e também na Oceania (Austrália), com índices de detecção de 4% a 11% (Liu et al., 2004; Phan et al., 2004; Schnagl et al., 2002; Utagawa et al., 1994). Em países do continente europeu como Itália, Espanha, França, Alemanha e Irlanda a estimativa é de 3% a 7% (Bon et al., 1999; Dalton et al., 2002; De Grazia et al., 2004; Foley et al., 2000; Oh et al., 2003), enquanto em países africanos como Nigéria, Botsuana, Malawi, Gana e África do Sul, os índices são de 2% a 9% (Basu et al., 2003; Cunliffe et al., 2002; Pager & Steele, 2002; Pennap et al., 2002). Nos Estados Unidos, episódios diarreicos em crianças associados a astrovírus têm sido demonstrados em 3% a 10% dos casos analisados (Denno et al., 2005; Shastri et al., 1998).

Na América Latina, em países como Chile, Colômbia, Venezuela e Argentina, a ocorrência de astrovírus varia de 4% a 17%, segundo estudos realizados em crianças que receberam atendimento em hospitais, ambulatórios e creches (Espul et al., 2004; Giordano et al., 2001; Gaggero et al., 1998; Medina et al., 2000) ou ainda em crianças de comunidade periurbana no México (Walter et al., 2001).

Poucos estudos sobre astrovírus têm sido realizados no Brasil, onde se observam índices de detecção viral que variam de 2% a 5% (Silva et al., 2001). Um dos primeiros estudos que relataram a ocorrência de casos de diarreia aguda associada a astrovírus foi feito por Stewien et al. (1991), no qual observaram 3% de positividade em amostras fecais provenientes de 67 crianças hospitalizadas e residentes na cidade de São Paulo. Um outro estudo, realizado também no estado de São Paulo, mostrou a ocorrência de um surto de gastroenterite intrafamiliar causado por astrovírus a partir de sua identificação em amostras fecais de cinco crianças de uma mesma família (Tanaka et al., 1994).

Estudo desenvolvido por Silva et al. (2001) analisou espécimes fecais provenientes de 27 crianças de uma creche localizada na cidade do Rio de Janeiro. Os pesquisadores constataram a ocorrência de surto de gastroenterite aguda relacionado com astrovírus e observaram uma positividade viral em 33% das crianças usuárias. Em estudo realizado por Cardoso et al. (2002), analisando amostras fecais provenientes da população infantil da cidade de Goiânia, evidenciou-se a presença de astrovírus em 2,8% das amostras analisadas.

A sazonalidade das infecções atribuídas a astrovírus parece variar de acordo com a região geográfica. Estudos realizados na Europa, Austrália e Argentina mostraram que há um aumento na incidência da infecção viral durante os meses mais frios do ano (Giordano et al., 2001; Guix et al., 2002; Marie-Cardine et al., 2002; Mustafa et al., 2000), enquanto em alguns países como Egito e México, a maioria das infecções pelo agente viral ocorre durante a época mais quente do ano (Guerrero et al., 1998; Naficy et al., 2000). No Brasil, mais especificamente na cidade de Goiânia, as infecções relacionadas com este agente ocorrem, predominantemente, durante os meses de setembro a março, período no qual se observam os maiores índices pluviométricos nesta localidade (Cardoso et al., 2002; Santos, 2005 – dados não publicados).

Dentre os oito sorotipos/genotipos de astrovírus conhecidos atualmente, o HAstV-1 é o tipo mais prevalente em vários países como, por exemplo, no Brasil (Silva et al., 2001; Cardoso et al., 2002). Vêm em seguida o HAstV-2, o HAstV-3, o HAstV-4 e o HAstV-5; os menos detectados são: HAstV-6, HAstV-7 e HAstV-8 (Dalton et al., 2002; De Grazia et al., 2004; Gaggero et al., 1998; Koopmans et al., 1998; Medina et al., 2000; Oh & Schreier, 2001).

## TRATAMENTO, PREVENÇÃO E CONTROLE

Até o presente momento, não há terapia antiviral nem vacina disponíveis para os astrovírus humanos. A gastroenterite aguda atribuída aos astrovírus não

requer, na maioria dos casos, a utilização de uma terapia específica. Em algumas situações apenas podem ser necessárias a hidratação e a reposição de eletrólitos (via oral ou intravenosa) (Matsui & Greenberg, 2001; Mitchell, 2002; Walter & Mitchell, 2003). No caso de paciente imunocomprometido, que não responde de maneira adequada às medidas terapêuticas convencionais, pode ser útil a administração de imunoglobulina intravenosa (Björkholm et al., 1995; Yuen et al., 1998).

As medidas que visam prevenir e controlar epidemias de gastroenterite viral associada a astrovírus devem ter como foco a minimização das fontes de infecção do agente por meio de ações como: controle de indivíduos doentes que sejam manipuladores de alimentos, impedimento da contaminação de suprimentos de água e interrupção da transmissão por contatos íntimos com pessoas infectadas pelos vírus (Walter & Mitchell, 2003). Procedimentos adequados de higiene pessoal devem ser reforçados em hospitais e creches (Matsui & Greenberg, 2001). Medidas efetivas e apropriadas de isolamento de crianças que apresentem quadros diarréicos severos, assim como de pacientes imunocomprometidos, são fundamentais para a prevenção de infecções nosocomiais (Mitchell, 2002).

## ABSTRACT

### Astroviruses

Astroviruses have been described as important enteric pathogens associated with acute gastroenteritis in children and other age groups worldwide. The viruses belong to the *Astroviridae* family that has two genera although only members of the genus *Mamastrovirus* infect humans. These viruses have a plus-sense, single-stranded RNA genome with a polyadenylated 3' end. The viruses are nonenveloped, with an icosahedral nucleocapsid, 28–40 nm in diameter, with a characteristic starlike architecture with five to six points. Eight types of human astroviruses (HAstVs) are currently recognized. Knowledge about epidemiology of the astrovirus infection and availability of fast and effective detection methods are important for prevention and control strategies.

**KEYWORDS:** Astrovirus. Astrovirus laboratorial diagnosis. Astrovirus epidemiology.

## REFERÊNCIAS

1. Abad FX, Pintó RM, Villena C, Gajardo R, Bosch A. Astrovirus survival in drinking water. *Appl Environ Microbiol* 63: 3119-3122, 1997.
2. Appleton H, Higgins PG. Viruses and gastroenteritis in infants. *Lancet* 1: 1297, 1975.
3. Bass DM, Upadhyayula U. Characterization of human serotype 1 astrovirus-neutralizing epitopes. *J Virol* 71: 8666-8671, 1997.
4. Bass DM, Qiu S. Proteolytic processing of the astrovirus capsid. *J Virol* 74: 1810-1814, 2000.

5. Basu G, Rossouw J, Sebunya TK, Gashe BA, De Beer M, Dewar JB, Steele AD. Prevalence of rotavirus, adenovirus and astrovirus infection in young children with gastroenteritis in Gaborone, Botswana. *East Afr Med J* 80: 652-655, 2003.
6. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Capsid protein composition of reference strains and wild isolates of human astroviruses. *Virus Res* 49: 49-57, 1997a.
7. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Detection and genetic differentiation of human astroviruses: phylogenetic grouping varies by coding region. *Arch Virol* 142: 1323-1334, 1997b.
8. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Outbreak of gastroenteritis in military recruits associated with serotype 3 astrovirus infection. *J Med Virol* 51: 101-106, 1997c.
9. Belliot GM, Fankhauser RL, Monroe SS. Characterization of "Norwalk-like viruses" and astroviruses by liquid hybridization assay. *J Virol Methods* 91: 119-130, 2001.
10. Bereciartu A, Bok K, Gómez J. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol* 25: 197-203, 2002.
11. Björkholm M, Celsing F, Runarsson G, Waldenström J. Successful intravenous immunoglobulin therapy for severe and persistent astrovirus gastroenteritis after fludarabine treatment in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Int J Hematol* 62: 117-120, 1995.
12. Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, Pothier P, Kohli E. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 37: 3055-3058, 1999.
13. Brinker JP, Blacklow NR, Herrmann JE. Human astrovirus isolation and propagation in multiple cell lines. *Arch Virol* 145: 1847-1856, 2000.
14. Cardoso DDP, Fiaccadori FS, Souza MBLD, Martins RMB, Leite JPG. Detection and genotyping of astroviruses from children with acute gastroenteritis from Goiânia, Goiás, Brazil. *Med Sci Monit* 8: CR624-628, 2002.
15. Chapron CD, Ballester NA, Margolin AB. The detection of astrovirus in sludge biosolids using an integrated cell culture nested PCR technique. *J Appl Microbiol* 89: 11-15, 2000.
16. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 17: 461-469, 2004.
17. Cubitt WD, Mitchell DK, Carter MJ, Willcocks MM, Holzel H. Application of electronmicroscopy, enzyme immunoassay, and RT-PCR to monitor an outbreak of astrovirus type 1 in a paediatric bone marrow transplant unit. *J Med Virol* 57: 313-321, 1999.
18. Cunliffe NA, Dove W, Gondwe JS, Thindwa BDM, Greensill J, Holmes JL, Bresee JS, Monroe SS, Glass RI, Broadhead RL, Molyneux ME, Hart CA. Detection and characterization of human astroviruses in children with acute gastroenteritis in Blantyre, Malawi. *J Med Virol* 67: 563-566, 2002.
19. Dalton RM, Roman ER, Negredo AA, Wilhelmi ID, Glass RI, Sánchez-Fauchier A. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 21: 1038-1041, 2002.
20. De Grazia S, Giammanco GM, Colomba C, Cascio A, Arista S. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Italian children with gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 10: 1025-1029, 2004.
21. Denno DM, Stapp JR, Boster DR, Qin X, Clausen CR, Del Beccaro KH, Swerdlow DL, Braden CR, Tarr PI. Etiology of diarrhea in pediatric outpatient settings. *Pediatr Infect Dis J* 24: 142-148, 2005.
22. Dennehy PH, Nelson SM, Spangenberg S, Noel JS, Monroe SS, Glass RI. A prospective case-control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children. *J Infect Dis* 184:10-15, 2001.
23. Espul C, Martínez N, Noel JS, Cuello H, Abrile C, Grucci S, Glass R, Berke T, Matson DO. Prevalence and characterization of astroviruses in Argentinean children with acute gastroenteritis. *J Med Virol* 72: 75-82, 2004.
24. Foley B, O'Mahony J, Morgan SM, Hill C, Morgan JG. Detection of sporadic cases of Norwalk-like virus (NLV) and astrovirus infection in a single Irish hospital from 1996 to 1998. *J Clin Virol* 17: 109-117, 2000.
25. Gaggero A, O'Ryan M, Noel JS, Glass RI, Monroe SS, Mamani N, Prado V, Avendaño LF. Prevalence of astrovirus infection among Chilean children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 36: 3691-3693, 1998.

26. Geigenmüller U, Méndez E, Matsui SM. *Studies on the molecular biology of human astroviruses*. Viral Gastroenteritis, Elsevier Science B.V. New York, 2002.
27. Giordano MO, Ferreyra LJ, Isa MB, Martinez LC, Yudowsky SI, Nates SV. The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba City, Argentina: an insight of disease burden. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 43: 193-197, 2001.
28. Giordano MO, Martinez LC, Isa MB, Rearte MP, Nates SV. Childhood astrovirus-associated diarrhea in the ambulatory setting in a public hospital in Cordoba City, Argetina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 46: 93-96, 2004.
29. Glass RI, Noel JS, Mitchell DK, Herrmann JE, Blacklow NR, Pickering LK, Dennehy P, Ruiz-Palacios G, De Guerreiro ML, Monroe SS. The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review. *Arch Virol* 12: 287-300, 1996.
30. Grimm AC, Cashdollar JL, Williams FP, Fout GS. Development of an astrovirus RT-PCR detection assay for use with conventional, real-time, and integrated cell culture/RT-PCR. *Can J Microbiol* 50: 269-278, 2004.
31. Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, Calva JJ, Morrow AL, Martinez J, Rosales G, Velázquez FR, Monroe SS, Glass RI, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City. *Pediatr Infect Dis J* 17: 723-727, 1998.
32. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, Simó M, Bosch A, Pintó RM. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 40: 133-139, 2002.
33. Herrmann JE, Hudson RW, Perron-Henry DM, Kurtz JB, Blacklow NR. Antigenic characterization of cell-cultivated astrovirus serotypes and development of astrovirus-specific monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 158: 182-185, 1988.
34. Herrmann JE, Nowak NA, Perron-Henry DM, Hudson RW, Cubitt WD, Blacklow NR. Diagnosis of astrovirus gastroenteritis by antigen detection with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 161: 226-229, 1990.
35. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, Blacklow NR. Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 324: 1757-1760, 1991.
36. Jiang B, Monroe SS, Koonin EV, Stine SE, Glass RI. RNA sequence of astrovirus: distinctive genomic organization and a putative retrovirus-like ribosomal frameshifting signal that directs the viral replicase synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10539-10543, 1993.
37. Jakab F, Walter JE, Berke T, Matson DO, Mitchell DK, Szücs G. Molecular characterization and sequence analysis of human astroviruses circulating in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol* 39: 97-102, 2003.
38. Koopmans MPG, Bijen MHL, Monroe SS, Vinjé J. Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in the Netherlands. *Clin Diagn Lab Immunol* 5: 33-37, 1998.
39. Komoriya T, Kohno H, Kimura A, Ushijima H. The development of sensitive latex agglutination tests for detecting astroviruses (serotypes 1 and 3) from clinical stool specimen. *Rinsho Biseibutsu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi* 13: 103-114, 2003.
40. Kurtz JB, Lee TW, Craig JW, Reed SE. Astrovirus infection in volunteers. *J Med Virol* 3: 221-230, 1979.
41. Kurtz JB, Lee TW. Human astrovirus serotypes. *Lancet* 2: 1405, 1984.
42. Lee TW, Kurtz JB. Serial propagation of astrovirus in tissue culture with the aid of trypsin. *J Gen Virol* 57: 421-424, 1981.
43. Lew JF, Moe CL, Monroe SS, Allen JR, Harrison BM, Forrester BD, Stine SE, Woods PA, Hierholzer JC, Herrmann JE, Blacklow NR, Bartlett AV, Glass RI. Astrovirus and adenovirus associated with diarrhea in children in day care settings. *J Infect Dis* 164: 673-678, 1991.
44. Lewis TL, Greenberg HB, Herrmann JE, Smith LS, Matsui SM. Analysis of astrovirus serotype 1 RNA, identification of the viral RNA-dependent RNA polymerase motif, and expression of a viral structural protein. *J Virol* 68: 77-83, 1994.

45. Liu CY, Shen KL, Wang SX, Liu YY, Zhaori GT. Astrovirus infection in young children with diarrhea hospitalized at Beijing children's hospital. *Chin Med J* 117: 353-356, 2004.
46. Lukashov VV, Goudsmit J. Evolutionary relationships among *Astroviridae*. *J Gen Virol* 83: 1397-1405, 2002.
47. Madeley CR, Cosgrove BP. Viruses in infantile gastroenteritis. *Lancet* 2: 124, 1975.
48. Madeley D. Viruses and diarrhoea—Where are we now? *APMIS* 101: 497-504, 1993.
49. Maldonado Y, Cantwell M, Old M, Hill D, Sanchez ML, Logan L, Millan-Velasco F, Valdespino JL, Sepulveda J, Matsui SM. Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J Infect Dis* 178: 334-339, 1998.
50. Marie-Cardine A, Gourlain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E, Buffet-Janvresse C. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 34: 1170-1178, 2002.
51. Matsui SM, Greenberg HB. *Astroviruses*. Fields Virology, Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1996.
52. Matsui SM, Greenberg HB. *Astroviruses*. Fields Virology, Lippincott-Williams & Wilkins. Philadelphia, 2001.
53. Maunula L, Kalso S, Von Bonsdorff CH, Pönkä A. Wading pool water contaminated with both noroviruses and astroviruses as the source of a gastroenteritis outbreak. *Epidemiol Infect* 132: 737-743, 2004.
54. McIver CJ, Palombo EA, Doultree JC, Mustafa H, Marshall JA, Rawlinson WD. Detection of astrovirus gastroenteritis in children. *J Virol Methods* 84: 99-105, 2000.
55. Medina SM, Gutierrez MF, Liprandi F, Ludert JE. Identification and type distribution of astroviruses among children with gastroenteritis in Colombia and Venezuela. *J Clin Microbiol* 38: 3481-3483, 2000.
56. Méndez E, Fernández-Luna T, López S, Méndez-Toss M, Arias CF. Proteolytic processing of a serotype 8 human astrovirus ORF2 polyprotein. *J Virol* 76: 7996-8002, 2002.
57. Méndez E, Salas-Ocampo MPE, Munguía ME, Arias CF. Protein products of the open reading frames encoding nonstructural proteins of human astrovirus serotype 8. *J Virol* 77: 11378-11384, 2003.
58. Méndez-Toss M, Romero-Guido P, Munguía ME, Méndez E, Arias CF. Molecular analysis of a serotype 8 human astrovirus genome. *J Gen Virol* 81: 2891-2897, 2000.
59. Middleton PJ. Viruses that multiply in the gut and cause endemic and epidemic gastroenteritis. *Clin Diagn Virol* 6: 93-101, 1996.
60. Mitchell DK, Matson DO, Jiang X, Berke T, Monroe SS, Carter MJ, Willcocks MM, Pickering LK. Molecular epidemiology of childhood astrovirus infection in child care centers. *J Infect Dis* 180: 514-517, 1999.
61. Mitchell DK. Astrovirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 21: 1067-1069, 2002.
62. Moe CL, Allen JR, Monroe SS, Gary, JR. HE, Humphrey CD, Herrmann JE, Blacklow NR, Carcamo C, Koch M, Kim KH, Glass RI. Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunosay and RNA probe. *J Clin Microbiol* 29: 2390-2395, 1991.
63. Monroe SS, Stine SE, Gorelkin L, Herrmann JE, Blacklow NR, Glass RI. Temporal synthesis of proteins and RNAs during human astrovirus infection of cultured cells. *J Virol* 65: 641-648, 1991.
64. Monroe SS, Jiang B, Stine SE, Koopmans M, Glass RI. Subgenomic RNA sequence of human astrovirus supports classification of *Astroviridae* as a new family of RNA viruses. *J Virol* 67: 3611-3614, 1993.
65. Mustafa H, Palombo EA, Bishop RF. Improved sensitivity of astrovirus-specific RT-PCR following culture of stool samples in CaCO-2 cells. *J Clin Virol* 11: 103-107, 1998.
66. Mustafa H, Palombo EA, Bishop RF. Epidemiology of astrovirus infection in young children hospitalized with acute gastroenteritis in Melbourne, Australia, over a period of four consecutive years, 1995 to 1998. *J Clin Microbiol* 38: 1058-1062, 2000.
67. Naficy AB, Rao MR, Holmes JL, Abu-Elyazeed R, Savarino SJ, Wierzbza TF, Frenck RW, Monroe SS, Glass RI, Clemens JD. Astrovirus diarrhea in Egyptian children. *J Infect Dis* 182: 685-690, 2000.

68. Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol* 33: 797-801, 1995.
69. Oh D, Schreier E. Molecular characterization of human astroviruses in Germany. *Arch Virol* 146: 443-455, 2001.
70. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol* 71: 82-93, 2003.
71. Oishi I, Yamasaki K, Kimoto T, Minekawa Y, Utagawa E, Yamazaki S, Inouye S, Grohmann GS, Monroe SS, Stine SE, et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka, Japan. *J Infect Dis* 170: 439-443, 1994.
72. Okitsu-Negishi S, Nguyen TA, Phan TG, Ushijima H. Molecular epidemiology of viral gastroenteritis in Asia. *Pediatr Int* 46: 245-252, 2004.
73. Pager CT, Steele AD. Astrovirus-associated diarrhea in South African adults. *Clin Infect Dis* 35: 1452-1453, 2002.
74. Pennap G, Pager CT, Peenze I, De Beer MC, Kwaga JKP, Ogalla WN, Umoh JU, Steele AD. Epidemiology of astrovirus infection in Zaria, Nigeria. *J Trop Pediatr* 48: 98-101, 2002.
75. Phan TG, Okame M, Nguyen TA, Maneekarn N, Nishio O, Okitsu S, Ushijima H. Human astrovirus, norovirus (GI, GII), and sapovirus infections in Pakistani children with diarrhea. *J Med Virol* 73: 256-261, 2004.
76. Phillips AD, Rice SJ, Walker-Smith JA. Astrovirus with human small intestinal mucosa. *Gut* 23: A923-924, 1982.
77. Rác ML. *Diagnóstico laboratorial das infecções virais*. Microbiologia, Editora Atheneu. São Paulo, 2004.
78. Risco C, Carrascosa JL, Pedregosa AM, Humphrey CD, Sánchez-Fauchier A. Ultrastructure of human astrovirus serotype 2. *J Gen Virol* 76: 2075-2080, 1995.
79. Rodriguez-Baez N, O'Brien R, Qiu SQ, Bass DM. Astrovirus, adenovirus, and rotavirus in hospitalized children: prevalence and association with gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35: 64-68, 2002.
80. Sakamoto T, Negishi H, Wang QH, Akihara S, Kim B, Nishimura S, Kaneshi K, Nakaya S, Ueda Y, Sugita K, Motohiro T, Nishimura T, Ushijima H. Molecular epidemiology of astroviruses in Japan from 1995 to 1998 by reverse transcription-polymerase chain reaction with serotype-specific primers (1 to 8). *J Med Virol* 61: 326-331, 2000.
81. Sánchez-Fauchier A, Carrascosa AL, Carrascosa JL, Otero A, Glass RI, Lopez JA, San Martin C, Melero JA. Characterization of a human astrovirus serotype 2 structural protein (VP26) that contains an epitope involved in virus neutralization. *Virology* 201: 312-320, 1994.
82. Santos RAT. *Identificação de astrovirus por RT-PCR e cultivo viral em células CaCo-2 a partir de espécimes fecais de crianças de Brasília – Distrito Federal e Goiânia – Goiás*. Goiânia [Dissertação de Mestrado em Medicina Tropical – IPTSP/UFG], 2005.
83. Schnagl RD, Belfrage K, Farrington R, Hutchinson K, Lewis V, Erlich J, Morey F. Incidence of human astrovirus in Central Australia (1995 to 1998) and comparison of deduced serotypes detected from 1981 to 1998. *J Clin Microbiol* 40: 4114-4120, 2002.
84. Sebire NJ, Malone M, Shah N, Anderson G, Gaspar HB, Cubitt WD. Pathology of astrovirus associated diarrhoea in a paediatric bone marrow transplant recipient. *J Clin Pathol* 57: 1001-1003, 2004.
85. Shastri S, Doane AM, Gonzales J, Upadhyayula U, Bass DM. Prevalence of astroviruses in a children's hospital. *J Clin Microbiol* 36: 2571-2574, 1998.
86. Silva AMV, Leite EG, Assis RMS, Majerowicz S, Leite JPG. An outbreak of gastroenteritis associated with astrovirus serotype 1 in a day care center, in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 1069-1073, 2001.
87. Simpson R, Aliyu S, Iturriza-Gómara M, Desselberger U, Gray J. Infantile viral gastroenteritis: on the way to closing the diagnostic gap. *J Med Virol* 70: 258-262, 2003.
88. Stewien KE, Durigon EL, Tanaka H, Gilio AE. Ocorrência de astrovirus humanos na cidade de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica* 25: 157-158, 1991.

89. Tai JH, Ewert MS, Belliot G, Glass RI, Monroe SS. Development of a rapid method using nucleic acid sequence-based amplification for the detection of astrovirus. *J Virol Methods* 110: 119-127, 2003.
90. Tanaka H, Kisielius JJ, Ueda M, Glass RI, Joazeiro PP. Intrafamilial outbreak of astrovirus gastroenteritis in São Paulo, Brazil. *J Diarrhoeal Dis Res* 12: 219-221, 1994.
91. Taylor MB, Grabow WOK, Cubitt WD. Propagation of human astrovirus in the PLC/PRF/5 hepatoma cell line. *J Virol Methods* 67: 13-18, 1997.
92. Treviño M, Prieto E, Peñalver D, Aguilera A, García-Zabarte A, García-Riestra C, Regueiro BJ. Diarrea por adenovirus y astrovirus en pacientes inmunodeficientes hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 19: 7-10, 2001.
93. Utagawa ET, Nishizawa S, Sekine S, Hayashi Y, Ishihara Y, Oishi I, Iwasaki A, Yamashita I, Miyamura K, Yamasaki S, Inouye S, Glass RI. Astrovirus as a cause of gastroenteritis in Japan. *J Clin Microbiol* 32: 1841-1845, 1994.
94. Walter JE, Mitchell DK, Guerrero ML, Berke T, Matson DO, Monroe SS, Pickering LK, Ruiz-Palacios G. Molecular epidemiology of human astrovirus diarrhea among children from a periurban community of Mexico City. *J Infect Dis* 183: 681-686, 2001.
95. Walter JE, Mitchell DK. Astrovirus infection in children. *Curr Opin Infect Dis* 16: 247-253, 2003.
96. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 9: 247-262, 2003.
97. Willcocks MM, Carter MJ, Laidler FR, Madeley CR. Growth and characterisation of human faecal astrovirus in a continuous cell line. *Arch Virol* 113: 73-81, 1990.
98. Willcocks MM, Carter MJ. Identification and sequence determination of the capsid protein gene of human astrovirus serotype 1. *FEMS Microbiol Lett* 114: 1-8, 1993.
99. Yamashita T, Sakae K, Tsuzuki H, Suzuki Y, Ishikawa N, Takeda N, Miyamura T, Yamasaki S. Complete nucleotide sequence and genetic organization of aichi virus, a distinct member of the *Picornaviridae* associated with acute gastroenteritis in humans. *J Virol* 72: 8408-8412, 1998.
100. Yamashita T, Ito M, Tsuzuki H, Sakae K. Identification of aichi virus infection by measurement of immunoglobulin responses in an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 39: 4178-4180, 2001.
101. Yuen KY, Woo PCY, Liang RHS, Chiu EK, Chen FF, Wong SS, Lau YL, Ha SY, Peiris JS, Siau H, Chan TK. Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 30: 75-81, 1998.