

LOGOS UNIVERSITY INTERNATIONAL
DEPARTAMENTO PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERNACIONAL EM
GESTÃO EM POLÍTICAS SOCIAIS E EPIDEMIOLOGIA

THIAGO CHRISTIAN DA SILVA

PADRÃO ALIMENTAR NA INFECÇÃO POR NOROVÍRUS

MIAMI, FLÓRIDA

2023

THIAGO CHRISTIAN DA SILVA

PADRÃO ALIMENTAR NA INFECÇÃO POR NOROVÍRUS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão em Políticas Sociais e Epidemiologia da Logos University International como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Gestão em Políticas Sociais e Epidemiologia. .

Orientador Prof. Dr. Ivan Brito Feitosa

Coorientador Prof. Dr. Jhonata Jankowitsch

MIAMI, FLÓRIDA

2023

Thiago Christian da Silva

Padrão alimentar na infecção por Norovírus

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Ivan Brito Feitosa – Presidente da banca examinadora
Logos University International

Prof. Dr. Uanderson Pereira Silva – Pesquisador Interno
Logos University International

Prof. Dra. Ana Paula de Azevedo dos Santos – Avaliador Externo
Universidade Federal de Rondônia

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Gestão em Políticas Sociais e Epidemiologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Dr. Ivan Brito Feitosa
Orientador

Miami, 2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o Criador do Universo e a Jesus Cristo, Seu Filho Amado, por me ajudar e inspirar meu caminho, por caminhar sempre ao meu lado e por me dar força na conquista de mais uma etapa da vida.

À minha família por ser a minha fortaleza, principalmente aos meus pais, Ariema e Benedito Jairo, que infelizmente já não estão mais nesse mundo, mesmo assim o faço por terem sido a minha base desde meus primeiros passos. Essa conquista também é deles. Maranata!

À minha incrível esposa, Laryssa, por seu apoio e amor incondicional. Também aos meus filhos, Jefferson e Isaac, agradeço a compreensão dos meus dias dedicados aos estudos e menos às brincadeiras com eles.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ivan Brito Feitosa, por ter me aceitado como seu orientando, pela paciência, confiança e apoio constante. Suas sugestões e apontamentos me ajudaram a melhorar minha pesquisa e escrever uma dissertação de qualidade.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Jhonata Jankowitsch Amorim, por ter me recebido na universidade e pelos encontros que me fizeram crescer como acadêmico. Pelos ensinamentos e pela paciência, incentivo, atenção e, principalmente, pela amizade desenvolvida e valiosas colaborações no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Estélio Silva Barbosa, pelos ensinamentos transmitidos e apoio na publicação de artigos.

Ao Prof. Dr. Uanderson Silva, também pelo apoio na publicação de artigos.

Ao reitor da universidade, Prof. Dr. Gabriel Lopes, pela sabedoria e humildade, ensinando muito além dos limites acadêmicos.

Aos integrantes das bancas examinadoras, de qualificação e da defesa da dissertação, que gentilmente aceitaram participar e compartilhar seus conhecimentos.

A todos aqueles que auxiliaram e/ou participaram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O norovírus é um vírus altamente contagioso sendo um dos principais causadores de gastroenterite aguda em todo o mundo. Ele é responsável por causar uma grande quantidade de doenças e até mesmo mortes anualmente. Este vírus pode ser transmitido de várias maneiras, incluindo o contato pessoa a pessoa, água e alimentos contaminados, bem como objetos que podem carregar e transmitir o vírus, conhecidos como fômites. Os sintomas da infecção pelo norovírus geralmente incluem náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e febre. Embora esses sintomas normalmente durem apenas alguns dias, a infecção pode ser particularmente severa em crianças pequenas, idosos e indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos. O objetivo desse trabalho é analisar a relação do padrão alimentar com a infecção pelo norovírus, compreendendo o mecanismo de infecção do vírus, sua relação com a alimentação e estilo de vida, bem como sintomatologia e tratamento, de forma a proporcionar novas medidas de prevenção. Para isto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura onde se baseou em estudos publicados e indexados nas bases de dados Pubmed, LILACS e MEDLINE. Foram inclusos 26 artigos que destacaram a alta contagiosidade do norovírus e a existência de seis genogrupos. Entre eles, os grupos GI e GII, em particular o genótipo GII.4, foram responsáveis pela maioria dos surtos de norovírus relacionados a alimentos, afetando alimentos como ostras, saladas de legumes, aves, carne vermelha, frutas, sopas, sobremesas e salgadinhos. Algumas medidas de prevenção incluem a lavagem adequada das mãos e o cozimento adequado dos alimentos, porém alguns estudos indicam que os vírus não foram eliminados totalmente, mesmo com o aumento da temperatura da água de depuração acima de 11°C. Ainda outros estudos destacam que o tratamento térmico não é uma opção para reduzir ou inativar o vírus em ostras. A depuração com água do mar estéril, um método utilizado para eliminar bactérias, é menos eficaz na remoção de partículas de vírus mais persistentes. A compreensão das vias de transmissão é crucial para a implementação de medidas preventivas eficazes, especialmente no caso de surtos de origem alimentar. A revisão da literatura reforça a influência de certos tipos de alimentos, com ênfase especial nos alimentos crus ou mal-cozidos, na propagação do norovírus. Em resumo, a compreensão do mecanismo de infecção do norovírus, suas vias de transmissão e a relação com o padrão alimentar é essencial para a implementação de medidas efetivas de prevenção, visando a redução do número e da gravidade dos surtos de norovírus, principalmente aqueles relacionados a alimentos.

Palavras-chave: Norovírus. Gastroenterite. Ostras. Moluscos. Viroses.

ABSTRACT

Norovirus is a highly contagious virus and one of the main causes of acute gastroenteritis worldwide. It is responsible for causing many illnesses and even deaths every year. This virus can be transmitted in a few ways, including person-to-person contact, contaminated water and food, as well as objects that can carry and transmit the virus, known as fomites. Symptoms of norovirus infection usually include nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, and fever. Although these symptoms usually last only a few days, the infection can be particularly severe in young children, the elderly and individuals with compromised immune systems. The aim of this study is to analyze the relationship between dietary patterns and norovirus infection, understanding the mechanism of infection of the virus, its relationship with diet and lifestyle, as well as symptoms and treatment, to provide new prevention measures. To this end, a systematic literature review was carried out based on published studies indexed in the Pubmed, LILACS and MEDLINE databases. Twenty-six articles were included, highlighting the high contagiousness of norovirus and the existence of six genogroups. Among them, the GI and GII groups, in particular the GII.4 genotype, have been responsible for many food-related norovirus outbreaks, affecting foods such as oysters, vegetable salads, poultry, red meat, fruit, soups, desserts and snacks. Some prevention measures include proper hand washing and proper cooking of food, but some studies indicate that the viruses have not been completely eliminated, even with increasing the temperature of the purification water above 11°C. Still other studies point out that heat treatment is not an option for reducing or inactivating the virus in oysters. Purification with sterile seawater, a method used to eliminate bacteria, is less effective in removing more persistent virus particles. Understanding the routes of transmission is crucial for implementing effective preventative measures, especially in the case of foodborne outbreaks. The literature review reinforces the influence of certain types of food, with particular emphasis on raw or undercooked food, on the spread of norovirus. In summary, understanding the mechanism of norovirus infection, its transmission routes and the relationship with dietary patterns is essential for implementing effective prevention measures aimed at reducing the number and severity of norovirus outbreaks, especially those related to food.

Keywords: Norovirus. Gastroenteritis. Oysters. Molluscs. Viruses.

LISTA DE SIGLAS

Ácido ribonucleico (RNA),
Adenovírus entéricos (EAdVs),
Aichivírus (AiVs),
Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos - European Food Safety Authority's (EFSA),
Carboidratos complexos das hemácias (HBGAs),
Coronavírus (CoV),
Dióxido de carbono (CO₂),
Ensaio imunoenzimático (ELISA) - enzymelinked immunosorbent assay,
Escherichia Coli Enterohemorrágica (EHEC),
Estados Unidos da América (EUA),
Gastroenterite (GA),
Gastroenteríte aguda GEA,
Gastroenteríte aguda - Acute Gastroenteritis (AGE),
Genogrupo 1 (GI),
Genogrupo 2 (GII),
Genogrupo 3 (GIII),
Genogrupo 4 (GIV),
Genogrupo 5 (GV),
Genogrupo 6 (GVI),
Hepatite A (HAV),
Norovírus (NoVs),
Norovírus humano (HuNoV),
Parechovírus humanos (HPeVs),
Picobirnavírus (PBVs),
Proteína Viral- Viral Protein (VP),
Razões de chances (ORs-odds ratios),
Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR),
Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR),
Rotavírus do grupo A (RVAs),

Sapovírus (SaVs),

Sequências de leitura abertas (ORF - Open Read Frame),

Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU),

Sistema Nacional de Vacina (NHS),

Torovírus (ToVs)

Vírus estruturados redondos pequenos (Small round structured viruses - SRSVs),

Vírus não replicantes (VLPs - Virus-Like Particles)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxa de gastroenterite por norovírus.....	18
Figura 2: Taxas de incidência de infecções gastrointestinais por norovírus Genogrupo I.....	27
Figura 3: Taxas de incidência de infecções por norovírus GII entre os participantes em todos os locais de estudo.....	28
Figura 4: A composição e o ciclo de vida dos norovírus humanos.....	30
Figura 5: Ciclo de vida do norovírus e alteração da célula hospedeira.....	39
Figura 6: Desenvolvimento da pesquisa segundo Bardin.....	56
Figura 7: Estratégia de seleção do estudo.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos artigos inclusos.....	58
Tabela 2: Relação da contaminação por NoV e alimentos.....	79
Tabela 3: Fração estimada de norovírus transmitido por diferentes alimentos.....	80

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 OBJETIVOS	15
1.2.1 Objetivo Geral.....	15
1.2.2 Objetivos Específicos.....	15
1.3 PROBLEMA DE PESQUISA.....	16
CAPÍTULO I.....	17
Gastroenterite aguda causada por vírus entéricos.....	21
CAPÍTULO II.....	25
Infecções virais entéricas.....	34
CAPÍTULO III.....	37
Fisiopatologia das infecções entéricas.....	41
CAPÍTULO IV	
Diagnóstico.....	43
Evolução dos diagnósticos.....	45
Prevenção e tratamento.....	48
Diagnóstico diferencial.....	51
6.METODOLOGIA DA PESQUISA.....	55
7.RESULTADOS.....	57
8.DISSCUSSÃO.....	69
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS.....	93

1 INTRODUÇÃO

A gastroenterite é considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade em lactentes e crianças pequenas em todo o mundo, sendo a segunda causa de morte em crianças menores de cinco anos, matando cerca de 525.000 crianças anualmente em todo o mundo. Os agentes infecciosos que foram reconhecidos como causadores incluem vírus, bactérias, parasitas e fungos. Dentre estes, os vírus são os principais agentes causadores, responsáveis por quase 70% dos casos em crianças. Os rotavírus do grupo A (RVAs) são os agentes causadores mais frequentes nos primeiros 5 anos de vida, sendo responsáveis por 40% das internações por gastroenterite, enquanto outros 30% são causados por outros vírus, incluindo adenovírus entéricos (EAdVs), norovírus (NoVs), sapovírus (SaVs), parechovírus humanos (HPeVs), aichivírus (AiVs), picobirnavírus (PBVs), torovírus (ToVs) e coronavírus (CoV) (PARRÓN et al 2022; AL-SHIMMARY et al.2021).

Os norovírus, anteriormente denominados "vírus do tipo Norwalk", são patógenos importantes em surtos e em casos esporádicos de gastroenterite em humanos que podem afetar indivíduos de todas as idades em uma variedade de ambientes. São vírus de RNA de fita simples não envelopados causadores de gastroenterite não bacteriana e são a principal causa de surtos de gastroenterite aguda entre adultos e crianças, com impacto substancial na saúde pública global. Podem ser classificados em seis genogrupos (GI-GVI), três dos quais (GI, GII e GIV) causam doenças humanas (MENEZES et al.2010).

Uma avaliação envolvendo vigilância ativa entre crianças menores de 5 anos em três condados dos EUA mostrou que a infecção por norovírus confirmada em laboratório foi responsável por 21% das gastroenterites que requerem atenção médica, em comparação com 12% para rotavírus. Extrapolando as taxas de incidência nessa população, estima-se que cerca de 1 milhão de infecções por norovírus atendidas por médicos ocorram anualmente em crianças norte-americanas com menos de 5 anos de idade (FORD-SILTZ.; TOHMA; PARRA, 2021). No entanto, a epidemiologia das gastroenterites causadas por esses vírus permanece pouco caracterizada, devido à longa ausência de um teste diagnóstico simples, rápido, acessível e sensível. Com base no alto índice de casos, a seguinte problemática foi elaborada: qual a tendência existente de padrão alimentar na infecção por norovírus?

Alimentos frescos sujeitos à contaminação ambiental e manipulação, tais como frutas, vegetais folhosos e moluscos *bivalves*, são os que apresentam maior risco de contaminação por NoV. Estes alimentos, além de serem consumidos crus, estão sujeitos à

manipulação humana considerável e passam por tratamentos sanitários industriais que não garantem a eliminação total do patógeno quando presente (AL-SHIMMARY et al.2021).

O norovírus em ostras também é um risco significativo para a segurança alimentar. Existem três principais vetores de transmissão de norovírus em alimentos: primeiro, a irrigação de plantações com água contaminada com efluentes de esgoto; em segundo lugar, a preparação anti-higiênica de alimentos por manipuladores infectados; e terceiro, bioacumulação nos moluscos que se alimentam em águas contaminadas (HUNT et al.2020). A infecção por NoV pode induzir vômitos, diarreia, febre leve, cólicas abdominais e náuseas em indivíduos infectados. O principal modo de transmissão é fecal-oral e ocorre através da ingestão de água contaminada, consumo de alimentos contaminados ou contato direto com superfícies ambientais ou pessoas infectadas. Apenas dez partículas virais podem causar infecção e o NoV pode persistir no ambiente mesmo após a desinfecção.

Apesar da capacidade de detectar e classificar NoV por meio de ensaios baseados em anticorpos (desde 1985) e ensaios de amplificação genômica (desde 1992), muitas questões fundamentais sobre as características dos surtos de NoV foram abordadas de forma incompleta ou permanecem sem resposta a partir da análise de dados de vigilância (PARRÓN et al 2022).

Além dos tipos de transmissões supracitados, podem ocorrer de outras formas, como na pulverização de partículas virais durante o vômito e fômites contaminados. A excreção de norovírus pode continuar por longos períodos, sendo que já foi detectado até sete dias após a inoculação do vírus em um estudo voluntário de indivíduos com idades entre 19 e 39 anos, 10 e até 22 dias após o início dos sintomas em um ensaio com indivíduos naturalmente infectados. Compreender a diversidade genética de cepas de norovírus pandêmicos e não epidêmicos antes da introdução de uma vacina eficaz, tornou-se uma questão importante. O diagnóstico não é realizado rotineiramente em muitos laboratórios, mas os envolvidos na vigilância epidemiológica identificaram cepas de norovírus que evoluem sequencialmente ao longo do tempo. A aplicação de novos métodos moleculares para o diagnóstico de infecções está agora revelando seu real impacto (BAYAI et al. 2018).

Os mecanismos causais de surtos de norovírus muitas vezes não são revelados. Compreender a rota de transmissão (por exemplo, transmitida por alimentos, água ou ambiental) e veículo (por exemplo, mariscos ou água recreativa) de um surto de norovírus, no entanto, é de grande importância para a saúde pública; essas informações podem facilitar

intervenções para um surto em andamento e ações regulatórias para limitar futuros surtos (PARRÓN et al 2022).

Para Shen et al. (2020) o NoV GII foi o genótipo mais predominante causado por pacientes AGE NoV-positivos e os três principais genótipos circulantes na população de Taizhou, na China, foram GII.P17/GII.17, GII.Pe/GII.4 e GII.P16/GII.2. O genótipo emergente GII.P16/GII.2 tornou-se a cepa predominante desde o primeiro trimestre de 2017. Portanto, um sistema consistente de vigilância baseado em laboratório é essencial para a AGE associada a NoV com a introdução de uma vacina NoV. Além disso, o monitoramento de uma mudança genotípica de NoV é importante ao avaliar o impacto epidêmico de vírus recombinantes específicos e no desenvolvimento de vacinas específicas.

Avanços recentes na compreensão da biologia molecular dos norovírus, junto a aplicações de novas técnicas de diagnóstico, alteraram radicalmente nossa avaliação de seu impacto. Os norovírus são agora reconhecidos como sendo a principal causa de epidemias de gastroenterite e um importante causa de gastroenterite esporádica em crianças e adultos. Embora a gastroenterite por norovírus seja geralmente leve e de curta duração, novas evidências sugerem que a doença pode ser grave e, às vezes, fatal especialmente entre populações vulneráveis. Apesar da sazonalidade de inverno dos surtos de norovírus tenha sido amplamente divulgada, a associação entre epidemias de surtos de norovírus e fatores ambientais/climáticas ainda não é totalmente compreendida. A cada ano, dois bilhões de casos de gastroenterite aguda (AGE) ocorrem em todo o mundo, e, embora anteriormente a capacidade de identificar muitos enteropatógenos fosse limitada, as inovações permitiram a detecção simultânea e rápida de enteropatógenos bacterianos, virais e parasitários, facilitando assim o fornecimento de terapia ideal e orientação de alta com base em associações entre patógenos e gravidade da doença (AL-SHIMMARY et al.2021).

Sendo o norovírus de alta incidência e prevalência, faz-se necessário um estudo mais criterioso desse vírus e de suas implicações no ser individual e coletivo. Adicione-se a isso, é fundamental pois ainda há muito a ser esclarecido acerca do vírus; suas transmissões; preferências de habitat do vírus; épocas e estações do ano que apresentam maior incidência e prevalência; bem como sua prevenção e tratamento. A presente dissertação tem como objetivo analisar a relação do padrão alimentar com a infecção pelo norovírus, compreendendo o mecanismo de infecção do vírus, sua relação com a alimentação, bem como sintomatologia e tratamento, de forma a proporcionar novas alternativas de prevenção.

1.1 JUSTIFICATIVA

Norovírus é um patógeno entérico humano que causa morbidade substancial tanto nos serviços de saúde quanto nos ambientes comunitários. Como já destacado vários fatores aumentam a transmissibilidade do norovírus, como a eliminação viral prolongada por meio de alimentos ou água contaminada e a sua capacidade de sobreviver no ambiente.

Apesar do reconhecimento da etiologia e fisiopatologia da infecção, medidas atenuantes e profiláticas continuam a ser um desafio ainda para o século XXI. No presente estudo, mostraremos a importância da compreensão dos fatores de transmissibilidade, os sintomas, diagnóstico e tratamento. Além disso, foi traçada uma linha de estudo com diversas perguntas direcionadoras a fim de entendermos o padrão alimentar da infecção pelo norovírus, tais como: Quais são as principais fontes de contaminação de alimentos pelo norovírus? Quanto tempo o norovírus pode sobreviver em diferentes tipos de alimentos e sob condições variáveis de armazenamento e processamento? Quais estratégias de prevenção são mais eficazes para reduzir a presença de norovírus em alimentos? Qual é o impacto econômico dos surtos de norovírus associados a alimentos? Existe pesquisa em andamento para o desenvolvimento de vacinas ou tratamentos específicos para o norovírus?

Ao final deste estudo, além de trazer uma atualização sobre os diversos fatores e fenômenos biológicos envolvidos na infecção pelo norovírus, buscou-se proporcionar novas alternativas de prevenção, e espera-se que esta pesquisa se torne base para inclusão de protocolos de saúde.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Demonstrar os fenômenos da infecção pelo norovírus, a sua relação com o padrão alimentar, e propor medidas de prevenção, para reduzir o número e a gravidade dos surtos pelo norovírus,

1.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistemática de literatura, identificando alimentos associados à transmissão do norovírus, e
- Analisar as vias de contaminação alimentar, elencando quais alimentos são mais suscetíveis de contaminação para medidas profiláticas.
- Analisar a eficácia das medidas de prevenção existentes, e propor novas atitudes de prevenção.

1.3 PROBLEMA DE PESQUISA

O norovirus possui alta contagiosidade e prevalência global como um agente causador de gastroenterite aguda. Apesar de ser uma infecção corriqueiramente identificada, ainda há muito a investigar como certos tipos de alimentos, , podem desempenhar um papel crítico na disseminação da infecção. A pesquisa busca entender o processo infeccioso, identifica os genogrupos relevantes e avalia práticas de higiene alimentar para fornecer diretrizes práticas que melhorem a segurança alimentar e a saúde pública. Frente a isso, como o padrão alimentar e as práticas de preparo de alimentos influenciam a propagação e a gravidade da infecção pelo norovírus, e como podem ser desenvolvidas medidas de prevenção mais eficazes para reduzir o impacto dos surtos relacionados ao norovírus, especialmente aqueles ligados à contaminação de alimentos?

CAPÍTULO I

GASTROENTERITES

A gastroenterite aguda é responsável por milhões de mortes a cada ano em crianças pequenas, principalmente em comunidades em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, é um motivo comum de apresentação à clínica geral ou departamentos de emergência e de internação hospitalar. A desidratação, que pode estar associada a distúrbios eletrolíticos e acidose metabólica, é a complicação mais frequente e perigosa. O manejo ideal com fluidos orais ou intravenosos minimiza o risco de desidratação e seus resultados adversos (ELLIOTT, 2006).

A gastroenterite aguda é uma doença comum que afeta pessoas de todas as idades, com complicações potencialmente graves em crianças pequenas e idosos vulneráveis à desidratação. Desde sua identificação no início da década de 1970, os vírus entéricos foram reconhecidos como uma das principais causas de gastroenterite em todo o mundo. Dos principais vírus entéricos, os rotavírus têm predileção por crianças pequenas, enquanto os norovírus afetam pessoas de todas as idades. A gastroenterite viral manifesta-se abruptamente com vômitos e diarreia aquosa, muitas vezes acompanhada de febre baixa e cólicas abdominais. Diferenciar a gastroenterite viral da gastroenterite causada por agentes bacterianos com base apenas nas manifestações clínicas é muitas vezes difícil, e exames laboratoriais são necessários para fazer um diagnóstico específico. A gastroenterite viral geralmente é autolimitada com recuperação em 2 a 5 dias, e os esforços de tratamento concentram-se em manter a hidratação adequada (BANHAY et al. 2018).

Vírus entéricos, particularmente rotavírus e norovírus, são uma das principais causas de gastroenterite no mundo todo. Os rotavírus afetam principalmente crianças pequenas, respondendo por quase 40% das internações hospitalares por diarreia e 200.000 mortes em todo o mundo, com a maioria das mortes ocorrendo em países em desenvolvimento. Os norovírus são a principal causa de gastroenterite aguda em pessoas de todas as idades em todo o mundo e estima-se que causem 12 a 24% dos casos de gastroenterite aguda baseado na comunidade ou em clínicas, 11 a 17% dos casos de pronto-socorro ou hospitais e aproximadamente 70.000–200.000 mortes anualmente. Somente nos EUA, os norovírus causam, em média, 19 a 21 milhões de doenças, 56.000 a 71.000 internações hospitalares e

570 a 800 mortes anualmente (HALL et al. 2013). Tais dados estão representados na Figura 1.

Figura 1: Taxa de gastroenterite por norovírus.



Adaptado de Hall et al. 2013.

A apresentação clínica da gastroenterite viral varia de uma infecção assintomática a diarreia desidratante grave. O transporte viral assintomático pode chegar a 50% em algumas populações. Nas infecções sintomáticas, o período de incubação é de 24 a 72 horas. A doença costuma ser autolimitada, com recuperação em 2 a 5 dias em indivíduos imunocompetentes; naqueles imunocomprometidos, a gastroenterite viral pode durar várias semanas a meses ou mesmo anos, independentemente da causa viral da infecção. A resolução de infecções e doenças crônicas em pacientes transplantados e imunossuprimidos está associada à reconstituição do sistema imunológico e à detecção de anticorpos séricos que podem bloquear a ligação viral aos antígenos histos sanguíneos (HALL et al. 2013).

As principais características da gastroenterite viral incluem diarreia não sanguinolenta e vômitos. Esses sintomas podem ser acompanhados por náuseas, cólicas abdominais e febre. Normalmente, a duração da doença é menor para uma infecção por norovírus do que para uma infecção por rotavírus. No entanto, muitas vezes é difícil diferenciar a gastroenterite viral da gastroenterite causada por bactérias entéricas com base

apenas na apresentação clínica; portanto, exames laboratoriais são necessários para um diagnóstico específico adequado. A desidratação é uma complicação grave que pode levar a choque hipovolêmico, coma e morte. A gravidade da doença depende de vários fatores, incluindo a patogenicidade viral, bem como a genética do hospedeiro, comorbidades e estado imunológico (GRAVES, 2013).

Sintomas extraintestinais, como sintomas respiratórios ou manifestações do sistema nervoso central na infecção por rotavírus, ou cefaleia, mialgia e mal-estar na infecção por norovírus, não são incomuns, mas são difíceis de interpretar sem uma compreensão completa do estado imunológico, genética e comorbidades do paciente (ELLIOTT, 2006). De forma consensual, os autores descrevem que a gastroenterite aguda é comum, com pico de incidência em crianças menores de 2 anos, sendo que norovírus e rotavírus são os patógenos que causam predominantemente a doença. Embora a gastroenterite aguda viral se resolva espontaneamente, ela representa um alto fardo para a sociedade. Essa carga é difícil de quantificar porque a maioria dos casos ocorre na comunidade e não é detectada pelos sistemas de saúde. Desde 2006, vacinas contra rotavírus que protegem bebês e crianças pequenas contra gastroenterite aguda grave por rotavírus estão disponíveis e, em abril de 2018, essas vacinas foram incluídas nos programas nacionais de imunização de 96 países em todo o mundo (ESPOSITO; PRINCIPI, 2020).

A doença sintomática se correlaciona com alargamento e embotamento das vilosidades intestinais, hiperplasia das células da cripta, vacuolização citoplasmática e infiltração de células polimorfonucleares e mononucleares na lâmina própria, com a mucosa permanecendo intacta. A extensão do envolvimento do intestino delgado permanece desconhecida. Amostras de biópsia intestinal de crianças cronicamente infectadas com norovírus após transplantes de intestino delgado mostram aumento do apoptose de enterocitose, inflamação que é difícil de distinguir da rejeição do aloenxerto. Além disso, o antígeno do norovírus humano foi detectado nos enterócitos das vilosidades, mas não nas células das criptas de pacientes imunocomprometidos com infecção crônica por norovírus que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas ou do intestino delgado. A infecção por norovírus também está associada à disfunção da barreira epitelial. Embora os norovírus exibam alta especificidade de espécie, leitões e bezerros gnotobióticos podem ser infectados por via oral com GII.4 norovírus humano; uma vez infectados, esses

animais apresentam diarreia leve e infecção irregular do intestino, principalmente dos enterócitos do intestino delgado proximal (duodenal e jejunal) (CHEETHAM et al. 2006).

A imunidade aos norovírus humanos baseia-se primeiro em uma suscetibilidade genética inata ou resistência à infecção com base na presença de carboidratos complexos das hemácias (HBGAs) do hospedeiro que servem como fatores de ligação celulares necessários para estabelecer a infecção e a doença clínica. Muitos norovírus humanos se ligam aos HBGAs presentes na superfície das células epiteliais, mas os norovírus não podem se ligar às células de indivíduos nos quais esses antígenos estão ausentes (ou seja, não secretores). A ausência de expressão de HBGAs do tipo secretor no epitélio intestinal está associada à resistência à infecção com cepas GI e a maioria das cepas GII.4, onde as HBGAs se ligam a norovírus de uma maneira específica da cepa (GRAVES, 2013).

A detecção direta de vírus, em particular os métodos de detecção de RNA viral, são usados principalmente para o diagnóstico de infecção por norovírus. Ensaio de RT-PCR de ponto final e RT-PCR em tempo real que visam a região genômica que faz a ponte entre a polimerase de RNA e a principal região codificadora de proteínas do capsídeo, estão entre os métodos de detecção mais amplamente usados. O sequenciamento dessa pequena região amplificada fornece informações sobre os genótipos que são úteis em estudos epidemiológicos moleculares. O norovírus também serve como alvo em ensaios de detecção molecular multiplexada (CHEETHAM et al. 2006). A gastroenterite infecciosa é caracteristicamente autolimitada, mas pode se tornar debilitante e potencialmente fatal em pacientes imunocomprometido, sendo que os norovírus são os principais patógenos entre os micróbios associados à gastroenterite em hospedeiros imunocompetentes e imunocomprometidos (KRONES, 2012) e (FLORESCU et al., 2011).

De acordo com Roos-Weil et al. (2011), a gastroenterite crônica por norovírus pode apresentar desafios clínicos específicos em pacientes com resposta imune prejudicada, em comparação com hospedeiros imunocompetentes. Por exemplo, a diarreia induzida por norovírus em receptores de transplante renal imunossuprimidos é caracterizada por dramática perda de peso e dura consideravelmente mais do que diarreia induzida por bactérias ou parasitas tratáveis (ou seja, uma média de 9 meses versus 1 mês).

Após demonstrado a relevância do norovírus nas gastroenterites, torna-se de grande importância uma avaliação do impacto econômico do binômio norovírus/gastroenterites. Um estudo de Bartsch et al. (2016), apresentam um argumento econômico para uma maior consideração do norovírus. O grande custo do norovírus são predominantemente de perdas

de produtividade resultantes de doenças agudas. As perdas de produtividade tendem a passar despercebidas, mas representam 94% do fardo econômico global do norovírus. Concentrar-se apenas nos resultados atendidos por médicos, subestimando substancialmente o impacto econômico total da doença por norovírus, é um erro. Além disso, países de renda baixa, média e alta, têm uma carga econômica considerável, sugerindo que a gastroenterite por norovírus é um problema econômico verdadeiramente global.

Ainda sobre isso, Sandman et al. (2018) relatam que na Inglaterra o norovírus se tornou o segundo maior contribuinte de doenças gastrointestinais em pacientes internados no país desde meados de 2013. A gastroenterite associada ao norovírus afeta o equivalente a mais de duas vezes o estoque diário de leitos hospitalares na Inglaterra, com um impacto econômico e de saúde substancial para o NHS e os pacientes.

REFERENCIAL TEÓRICO I

Gastroenterite Aguda Causada por Vírus Entéricos

Este referencial teórico proporciona uma visão abrangente da gastroenterite aguda, com ênfase nos vírus entéricos, em especial o norovírus, explorando a epidemiologia, o impacto econômico e os desafios clínicos associados à essa condição. A compreensão desses aspectos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento, com o objetivo de reduzir a carga global da gastroenterite aguda e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Segundo Li et al. (2023) o sistema digestivo é composto pelo trato digestivo e outros órgãos que ajudam o corpo a quebrar e absorver os alimentos. É um tubo longo e tortuoso que começa na boca e passa pelo esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus. Os principais órgãos que constituem o sistema digestivo são os órgãos conhecidos como trato gastrointestinal. São eles: boca, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus. Ajudando seus órgãos gastrointestinais ao longo do caminho estão o pâncreas, a vesícula biliar e o fígado.

Na sua forma mais simples, o sistema digestivo é um tubo que vai da boca ao ânus. Seu principal objetivo é quebrar enormes macromoléculas (proteínas, gorduras e amido), que não podem ser absorvidas intactas, em moléculas menores (aminoácidos, ácidos graxos

e glicose) que podem ser absorvidas através da parede do tubo e entrar no sistema circulatório. sistema de disseminação por todo o corpo (NEESE, 2023).

As doenças do sistema gastrointestinal podem afetar qualquer lugar, desde a boca até o canal anal, e podem ser causadas por uma série de coisas. Por exemplo, anormalidades da cavidade oral incluem tumores de glândulas salivares, como adenoma pleomórfico, carcinoma mucoepidermóide e tumor de Warthin, todos os quais afetam o conteúdo e a produção salivar adequados. O esôfago está sujeito a uma ampla gama de patologias: esclerodermia, dismotilidade esofágica, estenoses esofágicas, esofagite, acalasia e varizes esofágicas, todas doenças que podem afetar o movimento dos alimentos para o estômago (LI et al. 2023).

Os autores ainda complementam que mais adiante no trato gastrointestinal, a gastrite envolve inflamação do estômago. Essa condição pode variar dependendo da duração dos sintomas. A gastrite pode ter início agudo causado por AINEs ou isquemia mucosa. As causas crônicas de gastrite são geralmente devidas ao *Helicobacter pylori* ou doença autoimune. Uma dessas causas de doença autoimune é a anemia perniciosa, uma condição que impede a formação adequada do fator intrínseco ou a sua ligação à vitamina B12, um nutriente vital em processos fisiológicos como a síntese de DNA e RNA, hematopoiese e função neurológica. A deficiência de vitamina B12 também pode ser atribuída à falta de ingestão alimentar, pois o nutriente deve ser adquirido por meio de produtos de origem animal ou fontes alimentares suplementadas.

Para Neese (2023) as doenças do intestino delgado e grosso incluem doença celíaca, espru tropical, doença de Whipple, doença de Crohn e colite ulcerativa, que afetam a digestão e a absorção de alimentos. Além das condições patológicas, distúrbios congênitos como doença de Hirschprung, atresia biliar, atresia intestinal, má rotação intestinal e estenose pilórica ocorrem durante a infância. Eles podem ser fatais, pois os nutrientes adequados não podem ser absorvidos.

Nos órgãos acessórios do trato gastrointestinal, existem distúrbios hereditários de hiperbilirrubinemia, como a síndrome de Gilbert, a síndrome de Dublin-Johnson e a síndrome de Crigler-Najjar. O ponto em comum entre essas condições é o comprometimento dos processos normais que permitem a captação, conjugação e excreção adequadas dos resíduos de bilirrubina. Outras patologias de órgãos acessórios incluem hemocromatose, doença de Wilson, doenças do trato biliar e pancreatite. As doenças da vesícula biliar impedem o armazenamento adequado da bile no fígado, levando à má absorção no intestino.

Exemplos dessas condições incluem colelitíase, coledocolitíase e colecistite (ELLIOTT, 2006).

Essas doenças justificam uma investigação adequada, começando com uma história e exame físico completos. A obtenção da história da doença atual é essencial para o diagnóstico de doenças do aparelho gastrointestinal e esclarecimento de dúvidas quanto à localização e duração da dor, radiação ou alterações de intensidade, fatores precipitantes, sintomas associados como febre, calafrios, náuseas, vômitos, alterações nos hábitos intestinais e na cor das fezes (MYERS et al.2023).

A gastroenterite é uma doença de curta duração desencadeada por infecção e inflamação do sistema digestivo. Os sintomas podem incluir cólicas abdominais, diarreia e vômitos. Algumas das causas da gastroenterite incluem vírus, bactérias, toxinas bacterianas, parasitas, produtos químicos específicos e alguns medicamentos. A gastroenterite bacteriana, muitas vezes referida como "intoxicação alimentar", é o resultado de uma infecção causada por bactérias no estômago e/ou intestinos. Isso geralmente resulta na inflamação desses órgãos, juntamente com sintomas desagradáveis, como vômitos, cólicas abdominais intensas e diarreia. A gastroenterite viral é uma infecção intestinal que geralmente causa diarreia aquosa, dor ou cólicas abdominais, náuseas ou vômitos e, às vezes, febre. A gastroenterite viral é causada por uma ligação de vírus, onde invadem células normais do corpo (ELLIOTT, 2006).

Nessa perspectiva, Elliott (2006), denotam que a gastroenterite aguda representa um grave problema de saúde em todo o mundo, resultando em milhões de mortes anualmente, especialmente em crianças pequenas, predominantemente em comunidades em desenvolvimento. Banhay (2018) complementam que a gastroenterite é uma enfermidade que afeta pessoas de todas as idades, com um potencial significativo de complicações, especialmente em crianças pequenas e idosos, que são particularmente vulneráveis à desidratação.

Após realizada a definição da gastroenterite, autores verificaram seus principais sintomas. Graves (2013) dispôs que uma complicação séria associada à gastroenterite é a desidratação, que pode evoluir para condições críticas como choque hipovolêmico, coma e até mesmo resultar em morte. A gravidade da doença pode variar consideravelmente, dependendo de diversos fatores, incluindo a patogenicidade viral, a predisposição genética

do hospedeiro, comorbidades subjacentes e o estado imunológico do indivíduo. Elliott (2006) e Banhay (2018) corroboram com esse panorama.

A gastroenterite aguda é um problema de saúde global que afeta indivíduos de todas as idades, sendo o norovírus uma das principais causas dessa condição. É fundamental compreender o impacto econômico associado ao binômio norovírus/gastroenterites, uma vez que esse vírus desencadeia consideráveis implicações financeiras e econômicas.

Frente a isso, um estudo realizado por Bartsch (2016) ressaltará a importância de se avaliar o impacto econômico do norovírus. Os custos substanciais associados à essa doença estão, em sua maioria, relacionados às perdas de produtividade decorrentes de doenças agudas. É importante notar que essas perdas de produtividade, muitas vezes negligenciadas, compõem 94% do ônus econômico global do norovírus. Focar exclusivamente nos custos diretos de atendimento médico subestima significativamente o impacto econômico total dessa enfermidade. Além disso, o estudo demonstrará que países de diferentes faixas de renda, sejam eles de baixa, média ou alta renda, enfrentam uma carga econômica substancial devido à gastroenterite por norovírus. Isso ressalta que essa condição representa verdadeiramente um problema econômico global.

Outro estudo, conduzido por Sandman (2018), destacará o cenário específico da Inglaterra, onde o norovírus se tornou o segundo maior contribuinte para as doenças gastrointestinais em pacientes internados no país. A gastroenterite associada ao norovírus afeta o sistema de saúde da Inglaterra de maneira significativa, resultando em um impacto econômico considerável para o Serviço Nacional de Saúde (NHS) e os pacientes.

Esses estudos destacam a necessidade de uma análise abrangente do impacto econômico das gastroenterites causadas pelo norovírus. As implicações vão além dos custos diretos de tratamento médico, abrangendo perdas de produtividade, sobrecarga nos sistemas de saúde e uma considerável carga econômica para os países. Compreender essa dinâmica é fundamental para orientar políticas de prevenção e controle mais eficazes, bem como para destacar a importância da pesquisa contínua e da conscientização sobre essa questão de saúde pública.

CAPÍTULO II

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO NOROVÍRUS

O trabalho de Inaida et al. (2013), demonstrou que o perfil epidemiológico do norovírus ocorre nas estações do outono ao inverno, de setembro a fevereiro no Japão e em outros países temperados. O recente surgimento de uma nova variante no país, o GII.4, resultou na maior epidemia de NoV a ser detectada na história da vigilância do Japão de doenças infecciosas desde seu lançamento na década de 1980. Naquela época, a conscientização pública sobre NoV desenvolveu-se acentuadamente e as diretrizes governamentais para higiene foram compartilhadas. A doença causada por esse vírus foi inicialmente descrita em 1929 como “doença do vômito de inverno” devido à sua predileção sazonal e à frequente preponderância de pacientes com vômito como sintoma primário. Nos EUA, o surto de 1968, que levou à identificação pela primeira vez do vírus, afetou 50% dos alunos de uma escola primária em Norwalk, em Ohio, e se manifestou principalmente como náuseas, vômitos, diarreia e febre baixa. Entre os casos primários, 98% queixaram-se de náuseas e 92% de vômitos, enquanto 58% tiveram cólicas abdominais, 52% queixaram-se de letargia, 38% tiveram diarreia e 34% tiveram febre. A ocorrência de casos secundários em 32% dos contatos familiares permitiu estimar um período de incubação de 48 horas. A doença durou aproximadamente 24 horas, com recuperação completa em todos os casos (QUEE et al., 2020).

Em 1972, os norovírus foram descobertos por Kapikian como os primeiros vírus definitivamente associados à gastroenterite aguda. Durante as 2 décadas seguintes, os pesquisadores foram incapazes de desenvolver métodos simples para detectar esses vírus comuns ou para encontrar os agentes etiológicos de surtos de gastroenterite não bacteriana e hospitalizações (OLSEN et al., 2000). O norovírus tornou-se então a linhagem protótipo de um amplo grupo de vírus relacionados, inicialmente denominados “Norwalk-like-viruses” ou “small round structured viruses” (SRSVs), e conhecidos atualmente como Norovírus (NoV). Outras linhagens de NoV foram descritas, como o vírus Hawaii (oriundo de um surto de gastroenterite ocorrido em Honolulu, em 1971) e o vírus Snow Mountain (de um surto no Colorado, em 1976) descobertos em 1977 e 1982, respectivamente (GREEN, 2007).

O desenvolvimento da transcrição reversa-polimerase reação em cadeia no início de 1990 forneceu o avanço necessário para facilitar o diagnóstico de infecção por norovírus. (MEAD et al., 1999). Devido à baixa carga viral nas fezes e à dificuldade de propagação em cultura de células ou animais de laboratório, a classificação dos NoV só foi definida somente

a partir de 1990. (MAYO, M. 2002). Portanto, usando o vírus Norwalk parcialmente purificado de uma amostra fecal humana, Jiang e colaboradores realizaram a clonagem e caracterização inicial do RNA genômico (JIANG et al., 1990), um importante avanço que estabeleceu a identidade desse vírus como um membro da família Caliciviridae (JIANG et al., 1993). O Norovírus humano foi então inicialmente segregado em dois principais grupos filogenéticos que eram designados como genogrupo I (GI) e genogrupo II (GII), com o NoV pertencente ao GI e o Hawaii e o vírus Snow Mountain pertencentes ao GII (GREEN, 2007).

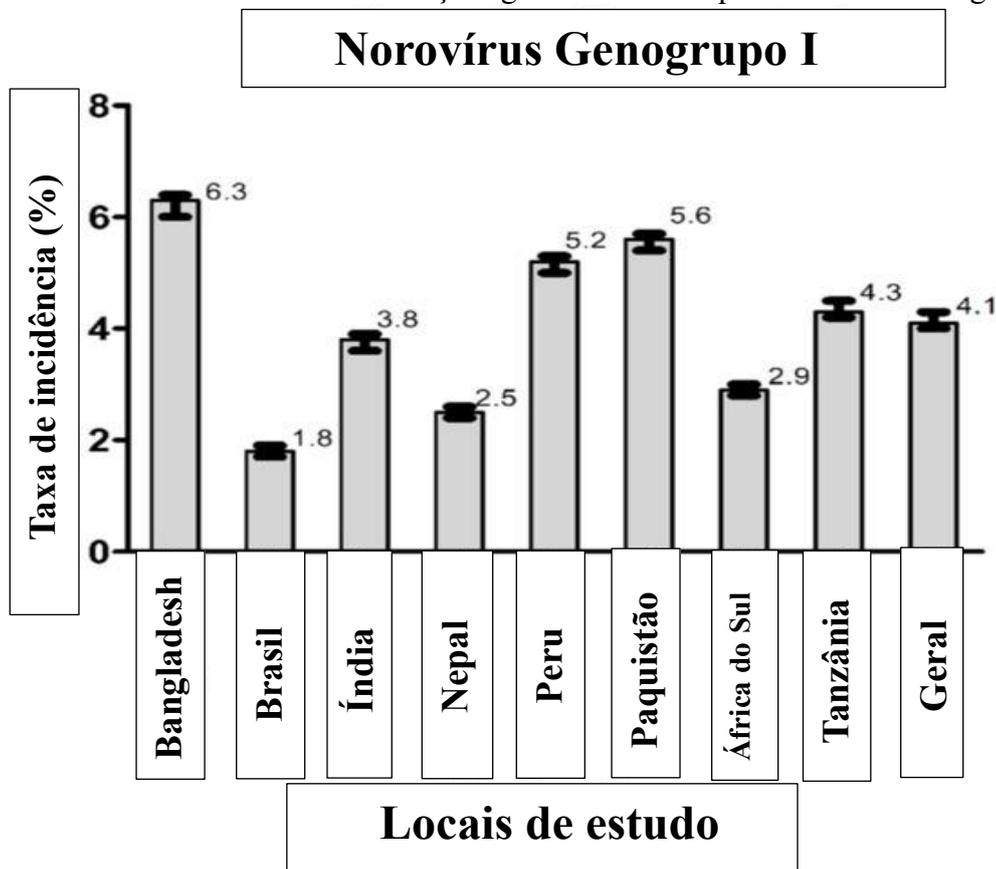
Antes de 1993, os norovírus eram diagnosticados em amostras fecais por meio de microscopia eletrônica. Eles foram referidos na literatura por sua forma (vírus pequenos, redondos, estruturados) ou por sua semelhança com o agente Norwalk (vírus do tipo Norwalk) e foram nomeados de acordo com o local em que foram encontrados. Uma vez sequenciado, o genoma do vírus Norwalk revelou um único RNA de fita positiva de aproximadamente 7,7 kb de tamanho, envolto em uma capa de proteína não envelopada com depressões em forma de taças distintas que o colocaram como um novo gênero norovírus na família Caliciviridae (cujo nome é derivado de cálice, que significa copo em grego). A diversidade entre os norovírus é grande, e as cepas humanas logo foram classificadas com base em suas sequências em três genogrupos (GI, GII e GIV), e pelo menos 25 genótipos (FORD-SILTZ.; TOHMA; PARRA, 2021).

Os norovírus são membros da família Caliciviridae e são categorizados em cinco genogrupos GI-GV, dos quais três causam doenças em humanos: GI, GII e GIV. Dentro dos genogrupos, eles são ainda categorizados em *clusters* e, dentro dos *clusters*, o norovírus individual atribuído a um surto é referido como uma cepa. As cepas de *cluster* GII.4 são as mais comuns em surtos e serão referidas como cepas GII.4 para minimizar a redundância. Tanto a distribuição do genogrupo quanto da cepa GII.4, quanto as outras (GI, GIII, por exemplo), podem estar associadas a diferentes rotas de transmissão de surtos. Para exemplificar, cepas do genogrupo GII são mais frequentemente associadas a surtos de origem alimentar, enquanto as cepas GI são mais frequentemente associadas a surtos transmitidos pela água; isso talvez se deva à estabilidade das cepas GI em água. A presença de cepas GI e GII nas amostras de fezes ou vômito de uma pessoa infectada pode indicar contaminação de alimentos ou água por esgoto, pois o esgoto contém norovírus circulando na população e é provável que resulte em surtos com múltiplas cepas. Como a identificação da taxa de ataque, distribuição de genogrupos ou distribuição de cepas GII.4 durante um surto pode implicar uma rota de transmissão ou veículo em detrimento de outros, uma melhor

compreensão das relações entre esses resultados com rotas e veículos de transmissão pode facilitar as investigações de surtos (QUEE et al., 2020). Palit et al. (2022) definem as variáveis e as taxas de incidência geral de infecções por norovírus GI e GII, com informações da ocorrência de infecções por norovírus GI e GII em diferentes países. As figuras 2 e 3 ilustram essas taxas de incidência e mostram que, em geral, a taxa de casos de infecções por norovírus GII é maior do que a taxa de incidência de infecções por norovírus GI. Destacam que a incidência mais alta de infecções por norovírus GI foi encontrada em Bangladesh, enquanto a mais baixa foi encontrada no Brasil. Por outro lado, a incidência mais alta de infecções por norovírus GII foi encontrada no Paquistão, enquanto a incidência mais baixa foi encontrada no Brasil.

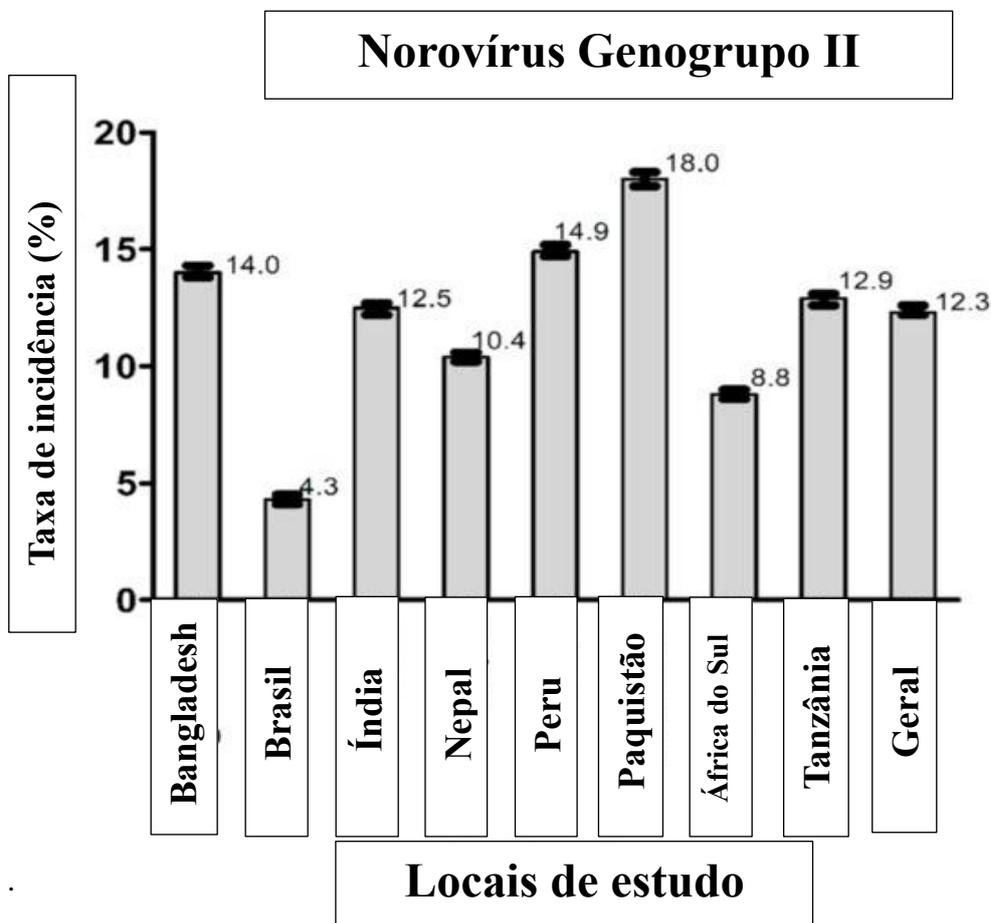
Lu et al. (2002) ressaltam que, embora os números de casos e aglomerados de norovírus relatados de Janeiro a Agosto de 2020 tenham sido significativamente menores do que os números relatados durante os períodos equivalentes de 2015 a 2019 na China, o número de casos e aglomerados relatados após a reabertura das escolas em setembro de 2020 foi significativamente maior do que os números reportados durante períodos equivalentes nos últimos 5 anos.

Figura 2: Taxas de incidência de infecções gastrointestinais por norovírus Genogrupo I



(Adaptado de Palit et al. (2022))

Figura 3: Taxas de incidência de infecções por norovírus GII entre os participantes em todos os locais de estudo



A disseminação fecal-oral é o principal modo de transmissão, embora o vômito infeccioso também possa desempenhar um papel. Várias características dos norovírus facilitam sua disseminação. Primeiro, a baixa dose infecciosa (aproximadamente 18 a 1.000 partículas virais) permite que o vírus se espalhe por gotículas, fômites, contato pessoa a pessoa e contaminação ambiental, como evidenciado por taxas de ataque secundário de 30% ou mais entre contatos próximos e familiares (BAYAI et al. 2018).

Em segundo lugar, a disseminação viral precede o início da doença em até 30% das pessoas expostas e pode continuar por muito tempo após a doença/sintomas, aumentando o risco potencial de disseminação secundária – uma preocupação particular entre manipuladores de alimentos e familiares. Terceiro, o vírus pode resistir a uma ampla gama de temperaturas (de congelamento a -60°C) e persistir em superfícies ambientais, em água recreativa e potável e em uma variedade de alimentos, incluindo ostras cruas, frutas e

vegetais irrigados com esgoto e que são comidos crus. Quarto, devido à grande diversidade de cepas de norovírus e à falta de proteção cruzada completa, bem como à falta de imunidade de longo prazo, infecções repetidas podem ocorrer ao longo da vida. Por fim, o genoma do norovírus sofre facilmente mutações que causam deslocamento antigênico e recombinação, o que, por sua vez, resulta na evolução de novas cepas capazes de infectar hospedeiros suscetíveis (PARRÓN et al 2022; AL-SHIMMARY et al.2021).

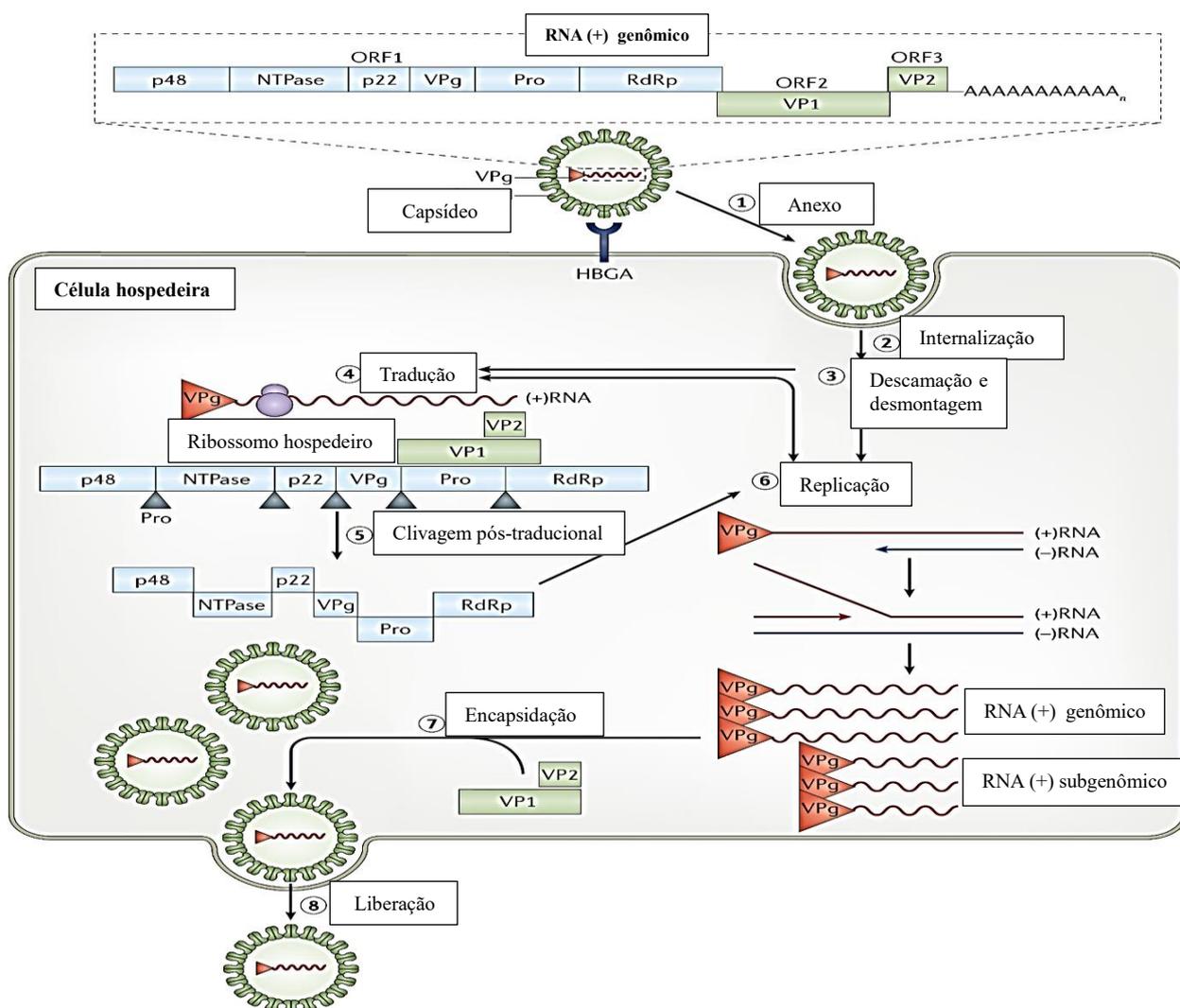
Farahmand et al., (2021) concluíram em sua pesquisa que crianças menores de 1 ano de idade são as mais vulneráveis ao desenvolvimento de gastroenterite associada ao NoV. A maior frequência de NoV foi encontrada na faixa etária menor de 1 ano (19,3%), seguida das faixas etárias de 1 a 5 anos (17,8%) e acima de 5 anos (17,6%). Tal estudo foi realizado com crianças de 45 países ao redor do mundo. O NoV infecta pessoas de todas as idades, o que fortuitamente ocorre com os outros vírus causadores da gastroenterite (GLASS et al., 2000). A infecção por NoV sobrevém ao longo de todo o ano (ATMAR; ESTES, 2006), com um tipo de sazonalidade diferente nos dois hemisférios. Na parte Norte as infecções são mais comuns no inverno e no início da primavera, enquanto que, na parte Sul elas ocorrem com maior frequência na primavera e no verão (MARSHALL et al., 2003).

No Brasil, a sazonalidade ainda não está bem definida, pois poucos estudos foram desenvolvidos com esse objetivo. Na região Centro-Oeste, os maiores índices de infecção por NoV ocorreram no período chuvoso (BORGES et al, 2006); no Espírito Santo, durante a seca (RIBEIRO et al., 2008) e no Rio de Janeiro, no outono e primavera (VICTORIA et al., 2007). Dados da Europa e dos Estados Unidos revelam que aproximadamente 36% a 59% dos surtos de gastroenterite são causados por NoV (PATEL et al., 2008). Somente no ano de 2009 na Inglaterra foram registrados 2300 surtos de GA relacionados aos NoV, acometendo cerca de 24.000 pacientes (HPA, 2012). Um estudo com crianças mexicanas sintomáticas e assintomáticas revelou que 29,8% das crianças estavam infectadas por NoV, sendo 56% por GII e que 30% dos casos positivos eram de crianças assintomáticas (GARCÍA et al., 2006)

Os norovírus humanos possuem um genoma de RNA de fita positiva não segmentado, de aproximadamente 7,5 kb, que contém três ORFs. Essas ORFs codificam uma grande poliproteína não estrutural (ORF1), a proteína estrutural principal VP1 (ORF2) e a proteína estrutural menor VP2 (ORF3). O capsídeo de partícula viral icosaédrica é composto por 90 dímeros de VP1, que consiste em um domínio de casca (S) e um domínio saliente (P). O domínio P é responsável pela ligação aos antígenos do grupo histo -sangue

(HBGAs), que funcionam como receptores ou correceptores nas células hospedeiras, e contém importantes determinantes de antigenicidade 19. As partículas virais contêm apenas algumas cópias de VP2, que estão associadas à superfície interior do capsídeo formado pelo domínio S de VP1. Atualmente, não há vacina de norovírus licenciada disponível, mas a maioria das estratégias de vacina está focada em VP1 (Figura 4).

Figura 4: A composição e o ciclo de vida dos norovírus humanos (Adaptado de Wu et al., (2019)).



Pesquisas sorológicas iniciais documentaram uma alta prevalência de anticorpos para norovírus em crianças, mas como o vírus raramente era detectado em amostras fecais, seu papel na causa da infecção parecia questionável. Com o uso de Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), os norovírus são detectados

rotineiramente em amostras fecais de crianças e adultos com gastroenterite (MIURA; MATSUYAMA; NISHIURA, 2018)

De acordo com Wu et al., (2019) a natureza da imunidade ao norovírus é um fator determinante na consideração da perspectiva de prevenção futura com o uso de vacinas. A doença por norovírus pode ocorrer em todas as idades; portanto, os adultos permanecem em risco por causa da imunidade fraca ou por causa da tremenda diversidade de cepas que não protegem de forma cruzada. Dos principais vírus entéricos, os rotavírus têm predileção por crianças pequenas, enquanto os norovírus afetam pessoas de todas as idades. A gastroenterite viral manifesta-se abruptamente com vômitos e diarreia aquosa, muitas vezes acompanhada de febre baixa e cólicas abdominais (BAYAI et al. 2018).

O NoV é transmitido de forma eficiente devido à baixa dose infecciosa, altas cargas virais nas fezes e vômitos e alta estabilidade no ambiente. Por isso, muitas vezes dá origem a surtos, especialmente em ambientes semifechados. Nas unidades de saúde, os surtos de NoV são notoriamente difíceis de controlar e causam graves interrupções no fluxo de trabalho, custos econômicos substanciais e excesso de morbidade. As principais vias de transmissão do NoV são a ingestão de água ou alimentos contaminados e o contato com superfícies contaminadas ou pessoas infectadas, mas algumas evidências também sugerem que o norovírus pode ser transmitido pelo ar (PARRÓN et al 2022; AL-SHIMMARY et al.2021).

Alsved et al. (2020) confirmaram em seu estudo que a dispersão de NoV RNA no ar, liga NoV no ar aos sintomas dos pacientes e fornece novas informações sobre o tamanho das partículas, estabelecendo assim a capacidade de transmissão de partículas de aerossol contendo NoV. Os resultados também sugerem vômitos como a principal fonte de NoV no ar e implicam uma conexão entre NoV no ar e surtos. O surgimento contínuo de novos genótipos recombinantes NoV sugere o aparecimento de uma ameaça consistente de surtos em todo o mundo. Além disso, as novas cepas recombinantes NoV podem ter uma capacidade de invasão mais potente e emergir como uma variante mais forte de ameaça epidêmica ou pandêmica devido à sua deriva antigênica, aparecimento de mutações pontuais e falta de imunidade de rebanho preexistente.

Muito sobre o papel evolutivo da recombinação entre os norovírus, que ocorre principalmente na junção ORF1/ORF2, permanece desconhecido. A classificação de norovírus foi recentemente atualizada para incluir a tipagem da região da polimerase. Essa estratégia de tipagem dupla considera o genótipo que codifica a proteína principal do

capsídeo e o tipo P que codifica a região da polimerase. Uma região genômica curta que abrange a extremidade 3' do gene da polimerase até a extremidade 5' do gene do capsídeo é a base para a tipagem dupla baseada em sequência (MENEZES et al.2010; BURKE et al.2021; LIAO et al. 2021).

Outros autores trazem novamente que os vírus do genótipo 4 do genogrupo II (GII.4) têm sido os norovírus mais frequentemente detectados em todo o mundo desde meados da década de 1990. Novas variantes GII.4 surgem regularmente e se espalham pelo mundo e muitas vezes contribuem para o aumento de doenças e mortes, especialmente em ambientes de saúde. Durante 2002-2012, novas variantes GII.4 com epítomos de capsídeo antigenicamente distintos, que permitem que os vírus escapem de anticorpos neutralizantes, surgiram e substituíram variantes anteriores a cada 2-3 anos. Essas mudanças indicam que as possíveis futuras vacinas de norovírus podem precisar ser atualizadas regularmente (MANS, 2019).

Han et al. (2018) relatam que apesar dessa diversidade, o vírus NoV GII.4 tem sido responsável pela maioria dos surtos e casos esporádicos associados ao norovírus relatados por mais de duas décadas em todo o mundo. O agente do vírus Norwalk (o protótipo original do vírus é referido como vírus Norwalk nesta revisão) foi originalmente visualizado usando microscopia imunoelétrica, revelando partículas semelhantes a vírus de 27 nm. Os esforços para cultivar o patógeno em cultura celular e desenvolver um modelo animal não tiveram sucesso; portanto, a literatura em evolução concentrou-se na descrição das características físicas desse pequeno vírus de estrutura arredondada em amostras clínicas e na resposta sorológica à infecção. Embora a morfologia do virion, bem como a composição de proteínas e ácidos nucleicos, fosse semelhante à dos membros da família *Caliciviridae*, a classificação taxonômica clara não foi alcançada até que toda a sequência do genoma fosse obtida e comparada com sequências de outros calicivírus.

Para Chong e Atmar (2019) a história natural da infecção por norovírus em indivíduos imunocomprometidos permanece pouco compreendida. Embora as respostas imunes do hospedeiro desempenhem um papel crítico na redução da duração da disseminação viral e da carga viral em indivíduos infectados por norovírus, porque alguns pacientes imunocomprometidos se recuperam espontaneamente enquanto outros desenvolvem um curso crônico e prolongado da doença ainda não está claro. Surtos de norovírus ocorrem em estabelecimentos de saúde porque o vírus é altamente contagioso, resistente à desinfecção e transmitido de forma eficiente. O uso de sequenciamento

metagenômico de próxima geração e análises filogenéticas em tempo real forneceram informações valiosas sobre os padrões de transmissão em surtos complexos de norovírus associados a hospitais.

Os norovírus são excretados nas fezes de pessoas infectadas e a transmissão é fecal-oral, seja diretamente pelas mãos contaminadas ou pela ingestão de alimentos e água contaminados com matéria fecal. Várias características dos norovírus os tornam altamente contagiosos, incluindo sua baixa dose infecciosa (cerca de 18 a 1.000 partículas virais), a ocorrência de excreção viral antes do início da doença clínica em cerca de um terço dos pacientes, a duração prolongada da excreção após a doença clínica, a estabilidade do vírus no ambiente em uma ampla faixa de temperaturas (de congelamento a -60°C) e sua persistência no ambiente por dia, a ausência de proteção cruzada completa contra a variedade de cepas geneticamente diversas e a constante evolução do vírus levando ao surgimento de novas cepas (BURKE et al.2021).

O NoV é extremamente contagioso e a transmissão da infecção de pessoa para pessoa ocorre facilmente e é difícil de interromper na ausência de medidas profiláticas eficazes. O vômito e as fezes de indivíduos infectados contêm um alto número de vírions, enquanto apenas 10 partículas infecciosas são necessárias para causar GEA. Além disso, o NoV tem alta estabilidade ambiental e a disseminação após a infecção geralmente dura semanas. A transmissão ocorre geralmente diretamente pelas vias fecal-oral e vômito -oral de pessoa para pessoa, embora também possa ser causada por fômites de origem alimentar, aquática ou ambiental. As crianças são a fonte mais importante de transmissão de infecção nas famílias e nas escolas. Surtos podem ocorrer em estabelecimentos de saúde, incluindo asilos e hospitais, com consequências dramáticas, principalmente quando crianças mais novas, pacientes mais velhos e indivíduos imunocomprometidos estão envolvidos (MENEZES et al.2010; BURKE et al.2021).

REFERENCIAL TEÓRICO II

Infecções virais entéricas

Existem muitas controvérsias na comunidade científica a respeito do vírus ser ou não um ser vivo. Muitos autores consideram que a vida se originou do RNA, pois, a partir desta molécula são formadas novas quantidades dela mesma. Em 1960, o físico alemão Manfred Eigen, ganhador de um prêmio Nobel, descobriu que era possível a replicação de RNA *in vitro*. O RNA, portanto, tornou-se um grande candidato a condição de supermolécula da vida primitiva, capaz de se replicar e sofrer mutações, albergando genes codificadores de enzimas e outras proteínas (COUDRAY-MEUNIER et al. 2015).

Segundo Helmmmer et al. (21014) os vírus são microrganismos que não são considerados células, pois não possuem estrutura celular completa. Eles são muito pequenos em comparação com as células e consistem em uma cápsula proteica que envolve material genético, que pode ser DNA ou RNA. São parasitas intracelulares obrigatórios, o que significa que precisam de uma célula hospedeira para se reproduzirem e se multiplicarem. Eles não têm a capacidade de executar funções metabólicas por conta própria e dependem inteiramente da maquinaria celular do hospedeiro para se replicarem.

Estes podem ser classificados com base em várias características, incluindo o tipo de material genético que possuem, sua estrutura e composição, seu ciclo de replicação e o tipo de células que infectam. A classificação geralmente segue a seguinte hierarquia: Vírus de DNA que contêm DNA como seu material genético e o vírus de RNA que por sua vez contêm RNA como seu material genético (COUDRAY-MEUNIER et al. 2015).

Em 1972, os norovírus foram descobertos por Kapikian como os primeiros vírus definitivamente associados à gastroenterite aguda. Durante as 2 décadas seguintes, os pesquisadores foram incapazes de desenvolver métodos simples para detectar esses vírus comuns ou para encontrar os agentes etiológicos de surtos de gastroenterite não bacteriana e hospitalizações (OLSEN et al., 2000). O norovírus tornou-se então a linhagem protótipo de um amplo grupo de vírus relacionados, inicialmente denominados “Norwalk-like-viruses” ou “small round structured viruses” (SRSVs), e conhecidos atualmente como Norovírus (NoV). Outras linhagens de NoV foram descritas, como o vírus Hawaii (oriundo de um surto de gastroenterite ocorrido em Honolulu, em 1971) e o vírus Snow Mountain (de um surto no Colorado, em 1976) descobertos em 1977 e 1982, respectivamente (GREEN, 2007).

O norovírus é um vírus que causa gastroenterite aguda, uma infecção intestinal caracterizada por sintomas desagradáveis, como vômitos, diarreia, náuseas, dor abdominal

e, em alguns casos, febre baixa. Este vírus é notório por sua alta contagiosidade, espalhando-se rapidamente em ambientes fechados, como escolas, hospitais, navios de cruzeiro e instalações de cuidados de longo prazo (COUDRAY-MEUNIER et al. 2015).

Os norovírus são microrganismos de RNA, ou seja, seu material genético é composto de ácido ribonucleico, não de DNA. Existem várias cepas de norovírus, com os genogrupos I e II sendo os mais comuns. Cada cepa pode apresentar variações genéticas que afetam os sintomas e como diferentes grupos populacionais são impactados (QUEE et al., 2020).

Trata-se de um vírus RNA da família *Caliciviridae*, que se caracteriza por transmissão rápida e mutação genômica frequente. As partículas de norovírus são pequenas (27–40 nm de diâmetro) e não envelopadas que possuem um RNA genômico de sentido (+) de fita simples de 7, 5–7, 7 kb de comprimento. Seu genoma geralmente inclui três quadros de leitura abertos (ORFs), exceto para o norovírus murino contendo quatro ORFs. ORF1 codifica uma poliproteína precursora que é então hidrolisada e clivada por uma protease (NS6) em seis proteínas não estruturais (NS1/2 a NS7). ORF2 codifica a principal proteína estrutural (VP1), responsável pelo capsídeo viral e pode existir em até 180 cópias na partícula viral. VP1 tem um domínio shell (S) e um domínio saliente (P), com o domínio S circundando o RNA viral e conectando-se ao domínio P por uma dobradiça flexível. O domínio P pode ser subdividido em subdomínios P1 e P2. P2 é a região chave envolvida na imunogenicidade, que está na camada mais externa de VP1 e permite reconhecer antígenos de grupos sanguíneos histológicos (HBGAs) (LOCHRIDGE; HARDY, 2007).

Como fator de ligação inicial, os HBGAs estão intimamente associados com suscetibilidade genética para infecção por norovírus humano, e os ácidos biliares funcionam como um cofator para aumentar a ligação de HBGA para certos genótipos de norovírus. Com base na diversidade de sequências de codificação de aminoácidos (aa) de VP1, o norovírus é dividido em 10 genogrupos (GI-GX) e quase 50 genótipos. GI, GII, GIV, GVIII e GIX são conhecidos por serem os principais grupos genotípicos que infectam humanos. ORF3 codifica a proteína estrutural menor (VP2), que está localizada dentro do vírus e está envolvida na montagem do capsídeo e no encapsulamento do genoma (VONGPUNSAWAD et al. 2013).

O norovírus é altamente contagioso, pois mesmo algumas partículas podem causar doenças. A transmissão do norovírus humano ocorre pela via fecal-oral, seja pelo consumo de alimentos e água contaminados ou pela exposição a fômites infecciosos no ambiente. Como o norovírus continua a liberar partículas virais infecciosas mesmo após a resolução

dos sintomas, muitas vezes leva a infecções nosocomiais e surtos comunitários. O norovírus representa uma forte capacidade de sobrevivência e é altamente estável no meio ambiente. A persistência do vírus em ambiente fechado aumenta o risco de infecções recorrentes (QUEE et al., 2020).

CAPÍTULO III

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO POR O NOROVÍRUS

Depois que o norovírus é levado oralmente ao corpo, ele se replica no trato intestinal superior (duodeno e jejuno superior). Ocorre um alargamento e embotamento das vilosidades do intestino. A infecção por norovírus altera a atividade enzimática nas células intestinais infectadas. A má absorção transitória de gordura, d-xilose e lactose é relatada durante a doença de norovírus induzida experimentalmente (KARST, Stephanie M., 2010).

A maior eliminação de norovírus das células infectadas vai para o lúmen intestinal, mas o RNA do norovírus também é detectado no soro e no líquido cefalorraquidiano. Embora o método usual/real da patogênese do norovírus ainda precise ser elucidado, acredita-se que a infecção entérica em leitões e primatas gnotobióticos, quando administrada por via intravenosa ou oral, cause gastroenterite. A expressão de HBGA nas células intestinais é necessária para a fixação do vírus. A relação entre HBGA e norovírus é complicada: os tipos de HBGA, cepas de norovírus, volume de norovírus e atividades de ligação no hospedeiro estão inter-relacionados. Não secretor de HBGA é menos suscetível à infecção por norovírus. As cepas GII.4, como as cepas GII.4 2006b (Den Haag) e GII.4 2012 (Sydney), que causam surtos em todo o mundo, geralmente se ligam a todos os tipos de HBGA. No entanto, como o HBGA facilita a entrada do norovírus nas células-alvo, se é apenas um ligante de ligação e se desempenha um papel crítico de receptor funcional, ainda não está claro (USHIJIMA et al. 2014).

Os autores ainda sugerem que a resposta imune humana à infecção por norovírus também permanece obscura. Uma razão para essa obscuridade é que o norovírus humano não cresce em cultura de células. Ao contrário da infecção por rotavírus, os adultos são considerados suscetíveis à infecção recorrente por norovírus, mesmo que tenham anticorpos contra o norovírus. Provavelmente, os anticorpos neutralizantes do norovírus não persistem por muito tempo, ou os anticorpos para um genótipo/cepa podem não ser eficazes contra outros. A resposta imune mediada por células também é importante para a proteção contra as doenças. Tanto as VLPs (Vírus não replicantes), quanto os norovírus induzem o interferon γ . A resposta dominante de Th-1 é uma característica da imunidade mediada por células. No entanto, a resposta imune inata contra norovírus também é encontrada em camundongos e humanos.

O norovírus é liberado do trato entérico nas fezes e no vômito, sendo que o RNA do norovírus é encontrado nas fezes por vários dias e semanas. A duração média da eliminação

do norovírus foi de 14 dias, com alguns indivíduos eliminando até 32 dias. Os bebês geralmente eliminam o norovírus por mais tempo do que os adultos. Pacientes imunocomprometidos liberam o vírus por mais de 30 dias. Adicionando-se a isso, quando a condição imunocomprometida é comprovada por tratamento e transplante de órgãos, a condição infecciosa do norovírus é melhorada. A morte é frequentemente relatada na infecção por norovírus devido à desnutrição (USHIJIMA et al. 2014).

O ciclo de vida do norovírus é o seguinte (Fig. 4); o norovírus se liga às células hospedeiras usando o receptor de carboidrato e provavelmente outro receptor, e entra nas células por endocitose independente de clatrina e caveolina. Depois disso, o vírus não é revestido e o RNA genômico viral é liberado no citoplasma. O VPg é então removido e o RNA viral é traduzido em uma poliproteína ORF1 processada para produzir as proteínas de replicação. Um genoma dsRNA é sintetizado a partir do ssRNA(+) viral que é então transcrito e replicado para produzir mRNAs virais e novos genomas ssRNA(+), respectivamente. O RNA subgenômico é traduzido para formar a principal proteína do capsídeo (VP1) e VP2. Finalmente, novas partículas virais são montadas e liberadas por lise celular (USHIJIMA et al. 2014).

A análise histológica de amostras de biópsia intestinal proximal de voluntários humanos que adoeceram após a administração de norovírus GI (Norwalk; GI.1) ou GII (Havaí; GII.1) demonstra uma mucosa intestinal intacta com alterações histológicas específicas, incluindo alargamento e embotamento das vilosidades, encurtamento das microvilosidades, mitocôndrias aumentadas e pálidas, aumento da vacuolização citoplasmática e edema intercelular. Embora as anormalidades sejam aparentes nas células epiteliais intestinais de voluntários infectados por norovírus, a análise de microscopia eletrônica revela que essas células permanecem intactas. A hiperplasia das células da cripta também foi relatada após a infecção por norovírus. Apenas biópsias intestinais proximais de indivíduos infectados foram obtidas em estudos voluntários iniciais, portanto, resta determinar se o intestino distal também é afetado pela infecção por norovírus. Além das alterações nos enterócitos, a infecção por norovírus resulta em uma leve infiltração inflamatória na lâmina própria que foi observada em humanos infectados com os vírus

Norwalk e Hawaii, bezerros gnotobióticos infectados com o GII humano (KARST et al., 2014).

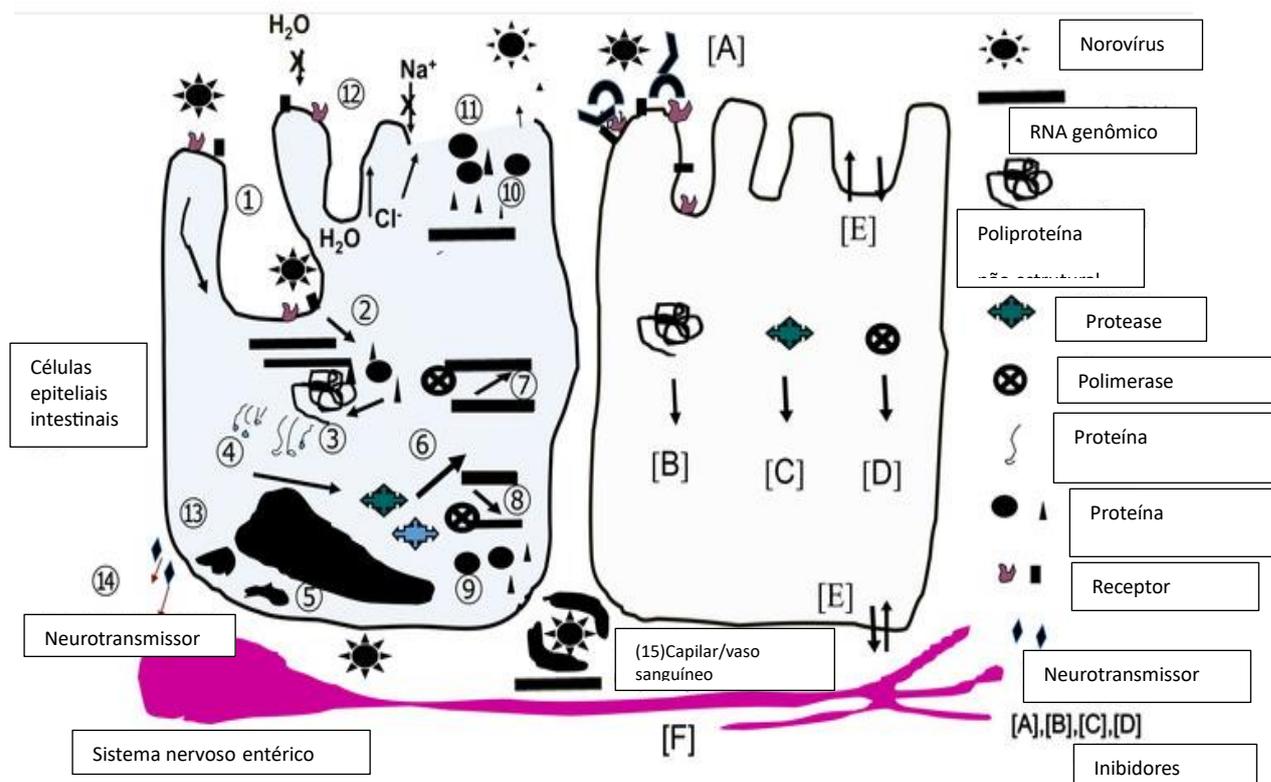


Figura 5: Ciclo de vida do norovírus e alteração da célula hospedeira (Adaptado de Ushijima et al. 2014).

Em um estudo com voluntários humanos, observou-se que a infecção por norovírus causa um retardo acentuado no esvaziamento gástrico, que se acredita estar relacionado à alta incidência de episódios de vômito durante infecções por norovírus. Tal resultado fisiopatológico da infecção pode ser causado por uma alteração das funções motoras gástricas ou inflamação da junção pilórica entre o estômago e o intestino. Embora os camundongos não tenham reflexo emético e, portanto, não vomitem, foi demonstrado que alguns camundongos desenvolvem inchaço gástrico dramático após infecção por MNV-1. A recapitulação do esvaziamento gástrico retardado em um pequeno modelo animal deve facilitar uma dissecação mecanicista da base desse resultado da infecção por norovírus. Uma má absorção transitória de D-xilose, gordura e lactose também ocorre durante a infecção

aguda por norovírus. Essa má absorção se correlaciona com microvilosidades encurtadas e diminuição da atividade de enzimas específicas da borda em escova nos enterócitos, incluindo fosfatase alcalina, sacarase, trealase e possivelmente lactase (MUMPHREY et al. 2007).

Estudos sugerem que a infecção por norovírus é multifacetada, com o envolvimento de vários tipos de células no intestino humano. O tipo de célula predominante que reveste o intestino humano é uma única camada de células epiteliais intestinais chamadas enterócitos. Situadas profundamente aos enterócitos estão numerosas células imunológicas (KARST et al. 2004). Várias pesquisas confirmaram que o norovírus infecta e se replica em células imunes, incluindo macrófagos, células dendríticas e células B. Postula-se que os norovírus têm uma maneira de contornar os enterócitos para entrar nos hospedeiros humanos. Os mecanismos propostos incluem a entrada através das células M, um tipo especializado de célula no intestino que cobre as placas de Peyer e os folículos linfóides no intestino (CAPECE G.; GIGNAC E. 2022).

As células M não possuem microvilosidades e não secretam muco, facilitando a entrada do norovírus no hospedeiro e a invasão das células imunológicas. No entanto, embora faltem dados definitivos, outros estudos sugerem que o norovírus pode invadir diretamente os enterócitos que revestem o lúmen intestinal (WANG M. et al., 2014). Além disso, o papel da microbiota intestinal pré-existente do hospedeiro na infecção por norovírus está sendo investigado. Foi proposto que o norovírus interage com bactérias no intestino para aumentar a infecção e a replicação. O período médio desde a inoculação do vírus até o desenvolvimento dos sintomas clínicos é de 1,2 dias, e os sintomas do norovírus geralmente desaparecem em 1 a 3 dias. Embora os sintomas possam desaparecer, os humanos podem continuar eliminando o vírus nas fezes por longos períodos, até 60 dias em alguns casos (CAPECE G.; GIGNAC E. 2022).

REFERENCIAL TEÓRICO III

Fisiopatologia das infecções entéricas

A fisiopatologia é uma ciência médica cujo tema é a mudança nos mecanismos regulatórios relacionados ao aparecimento, desenvolvimento e resultado de doenças. As primeiras palestras sobre fisiopatologia foram ministradas em 1790 na Universidade de Erfurt, Alemanha, pelo professor Augustus Hecker. A fisiopatologia descreve as mudanças que ocorrem durante um processo de doença, com “patho” referindo-se às mudanças físicas que são observadas e “fisio-“referindo-se aos processos funcionais ou mecanismos que ocorrem durante um processo de doença. Em toxicologia, a fisiopatologia abrange as alterações bioquímicas e físicas que ocorrem após a exposição de um indivíduo (geralmente denominado “hospedeiro”) a quantidades prejudiciais de um tóxico.

Em toxicologia, a fisiopatologia leva em consideração como as características do tóxico (por exemplo, dosagem, propriedades físicas e propriedades químicas) e as características do hospedeiro (incluindo espécie, estágio de vida, estado de saúde/reprodutivo, metabolismo e sensibilidade individual) interagem para produzir alterações físicas e/ou bioquímicas no hospedeiro. A fisiopatologia também abrange a resposta do hospedeiro aos efeitos de uma substância tóxica. Nas intoxicações agudamente letais, a lesão física e química pode ser suficiente para causar a morte rápida do organismo. Em exposições tóxicas não letais, as lesões induzidas por substâncias tóxicas resultam em disfunção de células, tecidos e/ou órgãos que podem persistir ou progredir até a morte. Lesões tóxicas persistentes que não resultam em morte geralmente levam a tentativas de reparação dos danos induzidos por substâncias tóxicas. Com algumas substâncias tóxicas, o hospedeiro é capaz de desenvolver estratégias para se adaptar à exposição contínua a substâncias tóxicas. A disfunção, a reparação e os processos adaptativos que ocorrem em resposta à exposição a certos tóxicos podem desencadear o desenvolvimento de um crescimento celular desregulado, levando à formação de tumores num processo denominado carcinogênese (USHIJIMA et al. 2014).

Agudamente, a doença gastrointestinal pode ser complicada por desidratação, sepse ou sangramento ou por suas consequências, como choque. A desidratação pode ocorrer como consequência até mesmo de alterações sutis na entrada ou saída de líquidos, porque o volume de líquido que atravessa diariamente o trato gastrointestinal é enorme (ver discussão posterior). A sepse pode resultar da interrupção da função de barreira contra patógenos no

ambiente, incluindo bactérias residentes no cólon. A tendência ao sangramento é um reflexo da tremenda vascularização do trato gastrointestinal e da dificuldade de aplicar pressão no local do sangramento (MUMPHREY et al. 2007).

CAPÍTULO IV

DIAGNÓSTICO

A rápida detecção do NoV é essencial para a implementação de medidas que visam a redução da disseminação das infecções gastrointestinais causadas por este vírus. O diagnóstico de norovírus geralmente é feito com base nos sintomas e histórico clínico do paciente. Alguns sintomas comuns de norovírus incluem: vômito, diarreia, dores de estômago, fadiga, febre, calafrios, dores de cabeça e outros. Além da base clínica, o diagnóstico pode ser realizado e aliado a outras formas (ATMAR et al., 2018). O diagnóstico do NoV pode ser baseado na detecção do vírus em amostras de fezes por microscopia eletrônica, métodos imunoenzimáticos ou reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (GREEN et al., 1995).

Desde a primeira identificação das partículas virais do NoV, por microscopia eletrônica (GREEN et al., 1995; WIDDOWSON et al., 2005; BORGES et al., 2006), alguns métodos para a detecção do vírus em amostras fecais vêm sendo desenvolvidos, como os testes imunoenzimáticos (testes de imunoabsorbância ligado à enzima ELISA - enzymelinked immunosorbent assay) e testes imunocromatográficos de fluxo lateral) e a reação em cadeia pela polimerase pós-transcrição reversa (RT-PCR). A microscopia eletrônica e a imunomicroscopia eletrônica permitem detectar partículas de NoV em fezes. Entretanto, estas metodologias apresentam limitações como a baixa sensibilidade, pois exigem altas concentrações virais ($10^5 - 10^6$ partículas/mL) para visualização, podendo ser confundidos com outros calicivírus devido às semelhanças morfológicas e exigem equipamentos específicos, que ainda não são acessíveis para grande parte dos pesquisadores (KOOPMANS et al., 2002; GREEN, 2007).

Para Yilmaz e Yüксе (2022) a disponibilidade de técnicas de diagnóstico mais sensíveis mudou radicalmente a apreciação da epidemiologia da doença por norovírus. Nos Estados Unidos, mais de 90% dos surtos para os quais a causa antes era desconhecida agora podem ser atribuídos ao norovírus. Esses surtos envolvem pessoas de todas as idades, ocorrem em uma ampla variedade de ambientes (por exemplo, lares de idosos, enfermarias de hospitais, creches, navios de cruzeiro, restaurantes e eventos com bufê) e têm como alvo vários grupos de alto risco, particularmente crianças pequenas e idosos, viajantes, soldados e alguns pacientes imunocomprometidos ou que receberam transplantes de órgãos.

As técnicas de biologia molecular são consideradas padrão ouro no diagnóstico e caracterização de agentes virais (HALL et al., 2011), sendo o RT-PCR um dos métodos

utilizados em todo o mundo. O seu desenvolvimento na década de 90, proporcionou um meio de diagnóstico para a detecção de infecções por NoV (WIDDOWSON et al., 2005). Embora este método seja considerado o mais sensível e específico para o diagnóstico deste vírus, ele é um meio de diagnóstico caro, exige pessoal treinado e equipamentos especializados (KHAMRIN et al., 2008; KIRBY et al., 2010).

Todavia, com o advento da RT-qPCR, uma nova tecnologia da reação em cadeia da polimerase, forneceu informações sobre a presença e os níveis de NoV em amostras clínicas e ambientais e em alimentos. Porém o processo é limitado pela incapacidade de diferenciar partículas virais infecciosas de não infecciosas NoV por serem altamente resiliente à maioria das pressões ambientais avaliadas até o momento. A persistência de NoV em frutas e hortaliças pode facilmente ultrapassar o prazo de validade dos produtos. Estudos em mariscos bivalves mostraram persistência de NoV em mariscos submetidos a depuração por 7 dias, um sinal de que NoV, como outros vírus entéricos, pode persistir por longos períodos nos tecidos de mariscos (WIDDOWSON et al., 2005).

Determinar a presença, persistência e métodos de inativação de NoV requer esforços em várias frentes. Relatórios e dados devem ser revisados sobre a cultura e quantificação de NoV, e financiamento adicional para apoiar estudos de propagação deve ser considerado. O desenvolvimento de melhores ensaios para infecciosidade de NoV é importante; entretanto, igualmente importante é o desenvolvimento de métodos para extrair e concentrar vírus de amostras ambientais e alimentos. Sem protocolos de extração sensíveis e reprodutíveis, as comparações de dados de um laboratório para outro, ou mesmo dentro de um laboratório, podem estar sujeitas a alta variabilidade. Muito progresso foi feito nos últimos anos no desenvolvimento de métodos padronizados para extração de NoV de várias commodities, mas mais pesquisas são necessárias.

REFERENCIAL TEÓRICO IV

Evolução dos diagnósticos

Atmar et al. (2018) explicam que o processo de diagnóstico ocorre da seguinte forma: Primeiro, um paciente vivencia um problema de saúde. O paciente é provavelmente a primeira pessoa a considerar os seus sintomas e pode decidir, neste momento, envolver-se com o sistema de saúde. Depois que um paciente procura atendimento de saúde, há um processo iterativo de coleta de informações, integração e interpretação de informações e determinação de um diagnóstico funcional. Realizar uma história clínica e entrevista, realizar um exame físico, realizar testes de diagnóstico e encaminhar ou consultar outros médicos são formas de acumular informações que podem ser relevantes para a compreensão do problema de saúde de um paciente. As abordagens de coleta de informações podem ser empregadas em momentos diferentes e as informações de diagnóstico podem ser obtidas em ordens diferentes. O processo contínuo de coleta de informações, integração e interpretação envolvem a geração de hipóteses e a atualização de probabilidades anteriores à medida que mais informações são aprendidas. A comunicação entre os profissionais de saúde, o paciente e os familiares do paciente são fundamentais neste ciclo de coleta, integração e interpretação de informações.

Chegar a um diagnóstico preciso do vírus apenas com base em informações clínicas não é confiável na maioria dos casos. As exceções incluem o cenário de epidemias conhecidas, onde muitos casos podem apresentar um quadro clínico semelhante; durante a campanha de erradicação da varíola, foram distribuídas fotografias da erupção característica da varíola para permitir que os trabalhadores de campo instituíssem medidas de contenção imediatas. No entanto, o diagnóstico preciso do vírus quase sempre requer testes laboratoriais. As últimas décadas assistiram a uma grande revolução no funcionamento dos laboratórios de diagnóstico de vírus e o seu papel no tratamento clínico dos pacientes tornou-se vital (GREEN, 2007).

O manejo adequado do paciente depende do conhecimento que decorre do diagnóstico. O manejo específico nem sempre inclui ou interrompe a quimioterapia. Um diagnóstico rápido, específico e preciso pode muitas vezes evitar a necessidade de exames adicionais desnecessários, limitar o uso desnecessário ou contínuo de antibióticos, por exemplo, garantir um tratamento mais rápido dos pacientes, permitir um prognóstico mais

informado e economizar custos. Além disso, podem ser indicadas medidas específicas de gestão ativa (WIDDOWSON et al., 2005).

Green (2007) explica que a detecção de infecções virais é possível de três maneiras gerais, tais como (i) detecção direta do vírus, que é realizada imediatamente 1–3 dias após a infecção, (ii) determinação de anticorpos contra algumas proteínas do vírus observadas principalmente durante/após o período de incubação do vírus, (iii) detecção de doenças induzidas por vírus quando alterações teciduais específicas no organismo.

Partículas semelhantes a vírus não replicantes (VLPs): Estruturas que imitam a organização e conformação do vírus autêntico, mas não possuem o genoma viral. Podem ser candidatos a vacinas mais seguros e econômicos (Esposito & Principi, 2020); Partículas P: Partículas do capsídeo VP1 que podem ser usadas no desenvolvimento de vacinas (Esposito & Principi, 2020); Adenovírus recombinantes: Uma plataforma de desenvolvimento de vacinas que está sendo estudada para criar vacinas eficazes contra o norovírus (Esposito & Principi, 2020).

Com relação ao tratamento, veremos que é principalmente sintomático e inclui hidratação oral ou endovenosa (GOIÁS, 2012); alguns medicamentos, como nitazoxanida e metronidazol, têm sido utilizados para tratar casos de gastroenterite por norovírus (Rossignol & El-Gohary, 2006; Siddiq et al., 2011; Haubrich et al., 2018; Soneji et al., 2022); O uso de interferons e ribavirina têm sido considerados para inibir a replicação do vírus Norwalk em células portadoras de replicons, mas seu valor terapêutico precisa ser mais bem avaliado (GLASS et al., 2009).

Já na prevenção, adotam-se medidas de higiene pessoal e alimentar essenciais na contenção da infecção por norovírus (ANDING, 2007); manter alimentos crus separados dos alimentos cozidos e cozinhar os alimentos adequadamente são medidas importantes (MORETRO et al., 2021; MEDEIROS et al., 2001); lavar as mãos regularmente com sabão e água quente é fundamental (ANDING, 2007); evitar a contaminação cruzada e manter os alimentos refrigerados ajuda a prevenir a proliferação de bactérias e vírus (VIEGAS, 2009).

Em síntese, alguns autores citados, como Moretro et al., Anding, Medeiros, Trageser, Parashar, Viegas, Rio Grande do Sul, Maccannell, Goiás, Gaythorpe et al., Rossignol & El-Gohary, Siddiq et al., Haubrich et al., Soneji et al., Glass et al., e Esposito & Principi, fornecem uma base sólida de conhecimento e pesquisas relacionadas ao norovírus, seu tratamento e possíveis intervenções preventivas, como vacinas. As fontes mencionadas

abordam diversos aspectos da infecção por norovírus, desde medidas simples de higiene até tratamentos farmacológicos e pesquisas em andamento.

5. PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A prevenção da infecção por norovírus começa com a boa higiene pessoal e alimentar. Aqui estão algumas informações para seguir um padrão alimentar seguro e evitar a infecção por norovírus:

- i. Mantenha alimentos crus separados dos alimentos cozidos: Use diferentes facas, esponjas de limpeza, tábuas e superfícies para cortar e preparar alimentos crus e cozidos. (MORETRO et al. 2021).
- ii. Lave as mãos com frequência: Antes de preparar ou comer alimentos, lave as mãos com sabão e água quente por pelo menos 20 segundos (ANDING, 2007).
- iii. Cozinhe os alimentos adequadamente: Certifique-se de cozinhar completamente carnes, frutos do mar e outros alimentos que possam estar contaminados (MEDEIROS et al. 2001).
- iv. Lavagem regular das mãos antes de manusear alimentos e cozinhar comida até que tenha uma temperatura interna acima de 140 Fahrenheit (60 graus Celsius) são as melhores maneiras de prevenir a transmissão de norovírus através dos alimentos (TRAGESER, 2015).
- v. Funcionários doentes não devem preparar alimentos por um período mínimo de 3 dias após a doença, para evitar os surtos de gastroenteritis (PARASHAR, 2001).
- vi. Mantenha alimentos refrigerados: Mantenha os alimentos refrigerados para evitar a proliferação de bactérias e vírus (VIEGAS, 2009).
- vii. Na suspeita que tenha sido infectado, é importante descansar e beber muito líquido para evitar a desidratação. Em casos graves, pode ser necessário procurar atendimento médico.
- viii. Cuide para não beber água contaminada: Não beba água de fontes suspeitas ou não tratadas (KUKKULA et al., 1999).
- ix. Evite contaminações cruzadas; é recomendado manter o doente afastado dos ambientes que favorecem a disseminação (trabalho, escola e preparo de alimentos) (MEDEIROS et al. 2001).
- x. É recomendado as escolas e creches a identificação dos alunos com diarreia e o encaminhamento dos mesmos ao serviço de saúde, e em situação de surto (mais de um caso

na instituição em um curto período) o estabelecimento de ensino deverá comunicar os casos à vigilância epidemiológica municipal (RIO GRANDE DO SUL, 2021).

xi. Evite contato com vômito e fezes e identificar pacientes com sintomas sugestivos de norovirose em precaução de contato (MACCANNELL et al., 2011).

Durante surtos em serviços de saúde, os pacientes devem permanecer isolados até 48 horas após o desaparecimento dos sintomas. Devem ser consideradas particularidades de prolongamento do isolamento para pacientes em situações especiais, como comorbidades, imunossupressões e crianças até dois anos; durante surtos, considerar a pertinência do fechamento de enfermarias para novas admissões ou transferências. Pacientes medicados adequadamente e em recuperação podem receber alta; promover a adesão à higiene das mãos entre os profissionais de saúde, pacientes e visitantes, principalmente durante surtos; neste caso, considerar a pertinência do fechamento de enfermarias para novas admissões ou transferências. Pacientes medicados adequadamente e em recuperação podem receber alta; promover a adesão às precauções padrão e de contato, como o uso de aventais e luvas, ao adentrar em áreas de cuidados com os pacientes. O uso de máscara cirúrgica e óculos é necessário durante os procedimentos com os pacientes, principalmente nas áreas onde aqueles que estão vomitando; Utilizar água e detergente ou solução antisséptica de etanol (exemplo: 70%) (GOIÁS, 2012).

A desinfecção das superfícies pode ser realizada com o uso de diferentes soluções, como: hipoclorito de sódio a 2%, hipoclorito de sódio/detergente, vapor de álcool não inflamável em sistemas de CO₂, vapor de cloro e outros compostos cáusticos, compostos com ozônio e peróxido de hidrogênio (PARASHAR et al., 2001; WILHELMI et al., 2003; BARKER et al., 2004; HALL et al., 2011). Porém, a utilização de detergentes dissociado do hipoclorito de sódio e desinfetantes de uso comum, incluindo álcool e amônio quaternário é ineficiente na eliminação da contaminação do NoV (BARKER et al., 2004; DUIZER et al., 2004; ESTES et al., 2006).

O tratamento é sintomático e é baseado na hidratação oral ou endovenosa, reposição de sais e minerais, e repouso. Quando não tratado adequadamente ou com início tardio da hidratação a infecção pelo norovírus pode levar a desidratação leve a grave. As principais complicações são o choque hipovolêmico, hipopotassemia e nos casos crônicos ou de

repetição podem evoluir para desnutrição crônica, principalmente em crianças e idosos (GOIÁS, 2012).

Gaythorpe et al. (2018) afirma que a cada 2 ou 3 anos surge uma nova variante de um genótipo do vírus. Atualmente, pelo menos 3 vacinas estão em testes clínicos de Fase 1–2 e pelo menos 3 outras estão em testes pré-clínicos. Até o momento, as vacinas em testes clínicos foram consideradas seguras, bem toleradas e capazes de induzir uma resposta imune e estão passando por investigações adicionais.

Alguns medicamentos, como antieméticos, podem ajudar a aliviar a náusea e os vômitos. Na maioria dos casos de diarreia, o tratamento farmacológico não é recomendado, entretanto para GEA causadas por norovírus, o medicamento nitazoxanida tem sido utilizado, uma vez que foi observado que este composto, contribuiu para a redução do tempo de duração dos sintomas, presume-se que o mecanismo de ação do medicamento seja a interrupção da replicação viral (ROSSIGNOL & EL-GOHARY 2006, CDC 2011).

Num estudo de Siddiq et al., 2011, foi relatado um caso de paciente diagnosticado com gastroenterite por norovírus, sendo usado alguns medicamentos, porém sem melhora evidente do quadro. Diante disso, o paciente iniciou nitazoxanida oral 500 mg duas vezes ao dia, dados relatórios recentes sobre a atividade antiviral desta droga. Vinte e quatro horas após o início da nitazoxanida, a frequência de suas evacuações diminuiu de aproximadamente 10 para 2 evacuações por dia. a consistência e a frequência de seus movimentos intestinais voltaram à linha de base dentro de 4 dias. O paciente apresentou resolução clínica com um curso de 7 dias de nitazoxanida, embora tenha continuado a eliminar NoV assintomaticamente em suas fezes por mais de 30 dias.

Já em estudo de Haubrich et al., 2018, demonstrou que a nitazoxanida pode ser considerada uma opção terapêutica para o tratamento da gastroenterite crônica por norovírus em órgãos sólidos pediátricos receptores de transplante quando a redução da imunossupressão não é viável ou outras opções de tratamento falharam. Porém ainda consideram que mais estudos são necessários para avaliar a segurança e eficácia da nitazoxanida para o tratamento da gastroenterite por norovírus em imunocomprometidos crianças. Em artigo recente de Soneji et al., 2022, sugere um outro tipo de medicamento. Nessa análise, verificaram que pacientes receptores de transplante com gastroenterite por norovírus, o metronidazol foi associado à melhora clínica em alguns pacientes, sendo que a

taxa de melhora dos episódios tratados com metronidazol foi comparável à dos tratados com nitazoxanide. Tal estudo, segundo os autores, também carecem de maiores dados e estudos.

O tratamento para a gastroenterite por norovírus, assim como para outras doenças diarreicas, é a reidratação oral com fluidos e eletrólitos, se o paciente estiver alerta e capaz de beber, ou com fluidos intravenosos, se os vômitos e a desidratação forem graves. Agentes antimotilidade e antissecretores podem ser úteis em adultos para diminuir a diarreia em situações nas quais o desempenho de uma pessoa é crítico. Embora nenhum agente antiviral tenha sido desenvolvido ainda, as estruturas cristalográficas de raios-X da polimerase e proteases virais são conhecidas, assim como o local de ligação dos antígenos do grupo histosangue em partículas, e estes fornecem alvos potenciais para o desenvolvimento de drogas (GLASS et al., 2009).

Interferons e ribavirina efetivamente inibem a replicação do vírus Norwalk em células portadoras de replicons, e seu potencial valor terapêutico precisa ser mais bem avaliado. Entre os pacientes que recebem terapia imunossupressora, o reconhecimento da infecção por norovírus pode otimizar o manejo de casos em relação à terapia de longo prazo para a doença primária. A administração de imunoglobulina humana hiperimune por via parenteral ou oral foi sugerida, mas essa terapia nunca foi estudada em um ensaio clínico (GLASS et al., 2009).

Três tipos de vacinas NoV estão sendo estudadas e desenvolvidas. Foram utilizadas partículas semelhantes a vírus não replicantes (VLPs), partículas P e adenovírus recombinantes. Todas essas plataformas de desenvolvimento de vacinas têm desafios e limitações. NoV VLPs são estruturas que imitam a organização e conformação de vírus nativos autênticos, mas não possuem o genoma viral, potencialmente produzindo candidatos a vacinas mais seguros e baratos. No caso de NoV, as vacinas são derivadas da principal proteína NoV do capsídeo VP1 que se automonta espontaneamente em VLPs quando NoV VP1 é expresso em células eucarióticas (ESPOSITO; PRINCIPI, 2020).

5.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Após analisarmos o tratamento, prevenção e diagnóstico das gastroenterites por NoV, faz-se necessário realizar a investigação, estudo e comparação sobre o diagnóstico diferencial da gastroenterite entre NoV e outros patógenos para determinar o tratamento adequado, pois a gastroenterite é uma condição comum que pode ser causada por diferentes agentes patogênicos, incluindo bactérias, vírus e parasitas, em que os sintomas podem ser

semelhantes, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. Tendo isso como fato, as possibilidades de diagnóstico diferencial entre o norovírus e outros patógenos incluem:

Rotavírus: vírus de RNA de cadeia dupla, sem envelope. A transmissão ocorre pela via fecal-oral. O rotavírus é uma causa comum de gastroenterite grave em crianças, especialmente aquelas com menos de 2 anos de idade (enquanto o norovírus pode afetar pessoas de todas as idades) e esses casos podem resultar em desidratação e morte. Os principais sintomas incluem diarreia, vômitos, febre e dor abdominal. No rotavírus tende a causar sintomas mais graves e duradouros do que o norovírus, e a diarreia causada pelo rotavírus pode durar vários dias, enquanto a do norovírus geralmente dura de 1 a 3 dias. O rotavírus é mais comum durante os meses de inverno e primavera, enquanto o norovírus pode ocorrer durante todo o ano. O teste de diagnóstico geralmente não é necessário, mas o vírus pode ser detectado em amostras de fezes através de ELISA ou PCR. A reidratação oral é a base do tratamento (LECLAIR e MCCONNELL, 2023).

Salmonella: infecção causada pelos bacilos gram-negativos *S. enteritidis* ou *S. typhimurium*. Podem estar presentes vômitos, cólicas abdominais, febre e diarreia inflamatória. A salmonela é uma bactéria que pode ser encontrada em alimentos contaminados, como ovos, carne e leite. O norovírus tem um tempo de incubação mais curto, geralmente entre 12 e 48 horas, enquanto a *Salmonella* pode levar de 6 a 72 horas para se manifestar, sendo que o ciclo da *Salmonella* pode durar de 4 a 7 dias. O diagnóstico diferencial entre o norovírus e a *Salmonella* pode ser feito com base nos sintomas, tempo de incubação e fonte de infecção. As culturas de fezes podem fornecer o diagnóstico e o tratamento é de suporte, onde os antibióticos são usados apenas para manifestações sistêmicas ou para controlar a diarreia grave (SWITAJ et al., 2015).

Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC): É uma bactéria que pode ser encontrada em carne malcozida e produtos lácteos não pasteurizados. Os sintomas incluem diarreia com sangue (disenteria), dor abdominal e vômitos. Em casos graves, pode haver complicações como a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), com possibilidade de causar insuficiência renal e anemia. A EHEC é uma cepa específica de *Escherichia coli* que produz uma toxina chamada Shiga. O diagnóstico diferencial entre norovírus e EHEC pode ser feito com base nos sintomas e na história clínica do paciente. Os testes laboratoriais podem ser usados para

confirmar a presença de EHEC, como a detecção da toxina Shiga em amostras de fezes ou testes de PCR (DEL ARCO et al. 2019).

Campylobacter Jejuni: bacilos gram-negativos curvados. Esta é uma bactéria que pode ser encontrada em alimentos contaminados, como carne crua ou malcozida, leite não pasteurizado e água contaminada. Os sintomas comuns da infecção incluem febre, cefaleia, dor abdominal intensa, mialgias e diarreia, sendo essa, por vezes, sanguinolenta. Raramente, os doentes podem apresentar artrite, endocardite ou meningite. O diagnóstico pode ser feito através da cultura de fezes. O tratamento inclui terapia de reidratação e antibióticos (por exemplo, macrólidos ou fluoroquinolonas). A doença geralmente dura cerca de uma semana e pode exigir tratamento com antibióticos (DUPONT, 2009).

Clostridium difficile: Esta é uma bactéria que pode se proliferar no intestino após o uso prolongado de antibióticos, com especial atenção às pessoas que estão em hospitais ou asilos, ou que estão tomando esses antibióticos de amplo espectro, são mais suscetíveis à infecção por *Clostridium difficile*. Os sintomas incluem diarreia grave, dor abdominal, febre e perda de apetite. Em alguns casos, a infecção pode levar a outras complicações graves, como colite pseudomembranosa, perfuração intestinal ou sepse. Para infecção por *Clostridium difficile*, um teste de triagem de toxina ou um teste molecular (PCR) ou RT PCR pode ser feito para detectar a presença da bactéria em amostras de fezes (RAJAGOPALAN e YOSHIKAWA, 2016).

Shigelose: infecção bacteriana aguda do trato GI. A shigelose é causada pela espécie gram-negativa de *Shigella*, onde os doentes desenvolvem sintomas de febre, tenesmo e diarreia sanguinolenta. O tratamento pode incluir terapia de reidratação e antibióticos (em casos graves ou para doentes de alto risco). Além dos sintomas gastrointestinais, a shigelose também pode causar calafrios e dores abdominais intensas. Os testes laboratoriais, como cultura de fezes, podem ajudar a confirmar o diagnóstico de shigelose e norovírus. É importante notar que o tratamento para ambas as infecções é principalmente de suporte, com foco na hidratação adequada para prevenir a desidratação (PAWLOWSK et al., 2009).

Parasitas: Vários parasitas podem causar gastroenterite, incluindo *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* e helmintos, como vermes intestinais. Os sintomas incluem diarreia, dor abdominal, perda de peso, fadiga, náusea e vômitos. Os parasitas são transmitidos principalmente por meio de água ou alimentos contaminados com cistos ou ovos do parasita. Esses parasitas podem ter um tempo de incubação mais longo que o NoV, variando de alguns dias a várias semanas e são diagnosticados pela identificação de ovos ou cistos em amostras

de fezes. O tratamento inclui terapia de suporte e terapia antimicrobiana com metronidazol, tinidazol ou nitazoxanida (SIMONS et al., 2016).

6. METODOLOGIA DA PESQUISA

Para elaboração da pesquisa foi utilizado a metodologia da revisão sistemática da literatura, que busca constatar e sumarizar qual a produção científica disponível acerca da temática em questão, com a finalidade conhecer o que se sabe sobre o assunto e subsidiar novos estudos e saberes. A pesquisa foi feita com o objetivo responder a uma pergunta específica por meio da busca, seleção, avaliação e síntese crítica de todos os estudos relevantes disponíveis sobre o assunto.

Classifica-se como qualitativa, pois não considerará dados estatísticos ou valores numéricos para chegar aos objetivos aqui propostos. Ao contrário, uma vez que a coleta dos dados, se dará com base na revisão da literatura o conteúdo dos resultados será qualitativo.

Para elaboração da revisão, foram concretizadas seis etapas: a primeira etapa constitui-se na definição das questões principais da pesquisa; na segunda etapa foram definidos os critérios de inclusão e exclusão; na terceira etapa foram selecionadas as bases de dados e realizada a busca dos artigos científicos; na quarta etapa foi realizada a análise dos dados; na quinta etapa foi realizada a discussão dos achados e finalmente na sexta etapa a síntese da revisão será apresentada.

A pergunta norteadora desta revisão foi: Qual a tendência de padrão alimentar que influência na contaminação pelo norovírus? Para realizar as buscas nas bases de dados, foram utilizados os descritores e seus respectivos sinônimos de “Norovírus”, “Gastroenterites” e “Viroses”, norovírus e gastroenterites, norovírus e alimentos em português e em inglês foram utilizados os mesmos descritores selecionados a partir do *MESH*: “*Norovirus*” and “*diarrhea*”, “*Norovirus*” and “*vomiting*”, “*Norovirus*” and “*food/foodborne*”, “*Norovirus*” and “*Seafood*” e “*Norovirus*” and “*oyster*”. Foi usado o mesmo processo e descritores com a língua portuguesa.

A triagem dos artigos elegíveis foi realizada por dois revisores, buscando garantir rigor metodológico na seleção dos artigos nas bases dados. As bases eletrônicas consultadas foram Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE). Foram utilizados estudos publicados e indexados na base de dados acima referidos. Os critérios de inclusão foram:

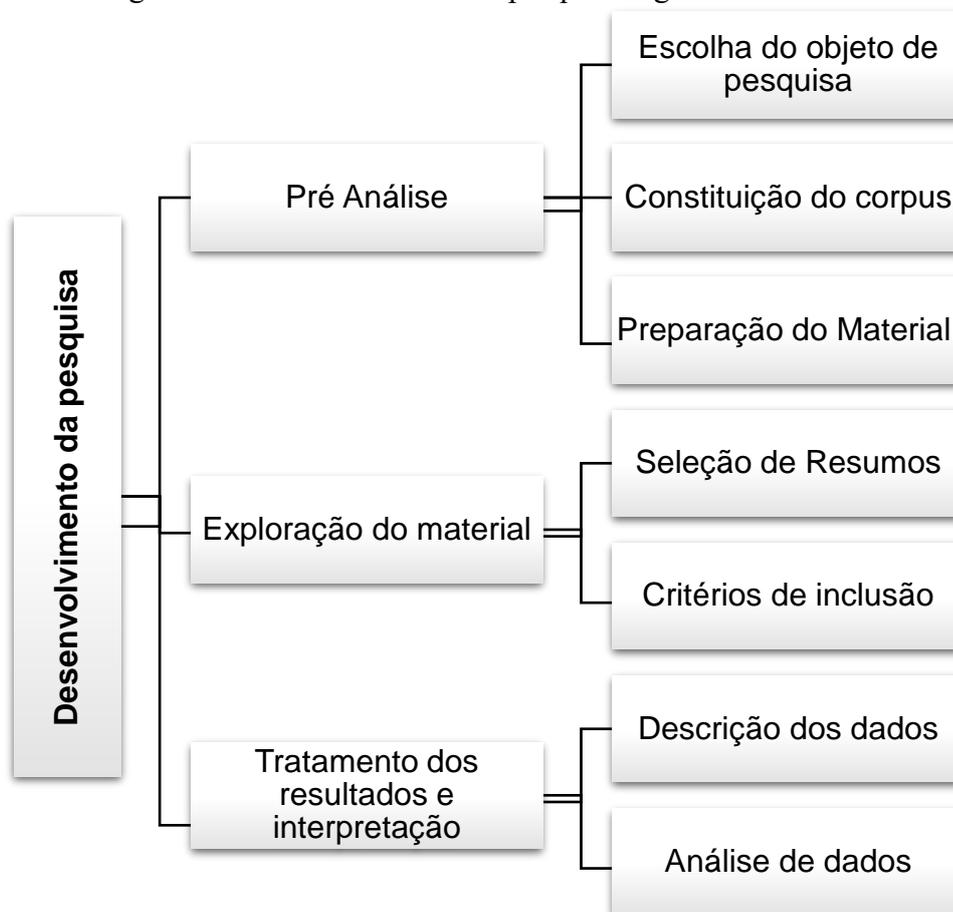
artigos publicados acerca da temática e disponibilizados na íntegra pelos bancos de dados online. Não houve restrição de idioma.

Os critérios de exclusão foram: revisão integrativa e de literatura, livros, capítulos e resenhas de livros, manuais, relatórios técnicos. Também foram excluídos artigos que não possuíam relação com a questão norteadora do estudo. A triagem e seleção de artigos foi apresentada por diagrama de fluxo de estudos e posteriormente houve extração dos conceitos abordados em cada artigo e os trabalhos de acordo com seu conteúdo. Os resultados foram apresentados em forma de tabela e discutidos com os achados da literatura.

Para análise de dados foi realizada uma leitura analítica com o objetivo de ordenar as informações de acordo com sua relevância e uma síntese foi realizada de forma a construir esta pesquisa, os dados foram analisados segundo Bardin conforme demonstrado na Figura 6.

Por tratar-se de estudo secundário da literatura, não é necessário a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

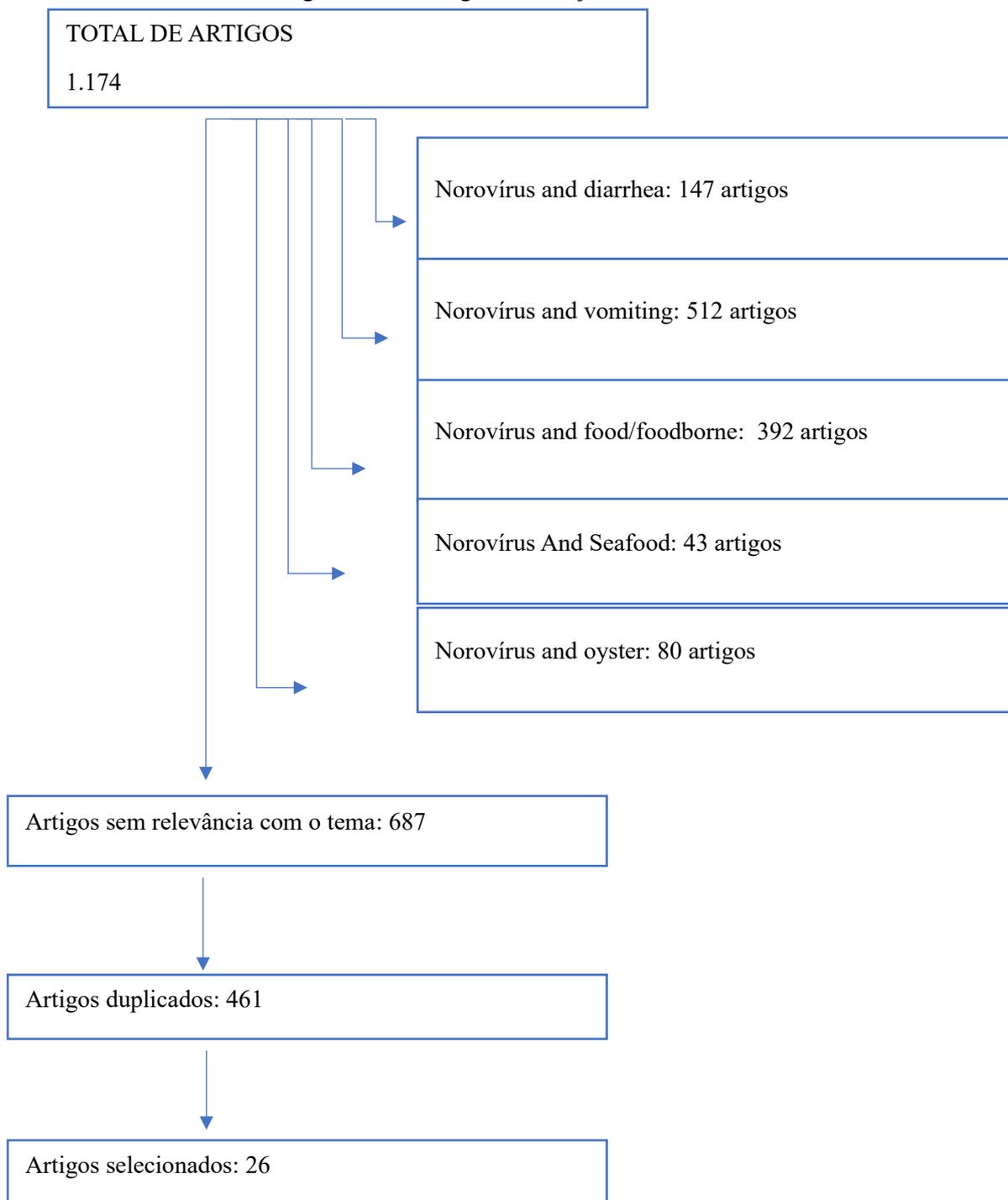
Figura 6: Desenvolvimento da pesquisa segundo Bardin.



7. RESULTADOS

A seleção dos arquivos disponíveis de 2017 a 2023, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão é demonstrada na figura 7.

Figura 7: Estratégia de seleção do estudo



Após a obtenção e análise de dados, foram incluídos 26 artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais que se enquadraram nos critérios de inclusão e são descritos na tabela 1.

Tabela 1: Descrição dos artigos inclusos.

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Epidemiology of foodborne norovirus outbreaks – united states, 2009–2015	O objetivo desse artigo é destacar características-chave dos surtos de norovírus transmitidos por alimentos, causados por diferentes genótipos nos Estados Unidos, para ajudar a orientar o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e controle do norovírus.	A maioria dos surtos é causada por norovírus do genótipo GII.4, que tem sido associado a resultados de saúde mais graves, como hospitalizações. O estudo também identificou uma associação entre surtos de norovírus e mariscos, especificamente com genótipos não GII.4, e vegetais crus, indicando contaminação antes do preparo.	Marsh et al. 2018	Food Safety
Risk assessment of norovirus illness from consumption of Raw oysters in the united states and in canada	Avaliar o risco de doença de norovírus pelo consumo de ostras cruas nos Estados Unidos e no Canadá	O número esperado de doenças por NoV para 100 refeições de ostras cruas são previstas como 0,108 e 0,188 para os Estados Unidos e Canadá, respectivamente.	Pouillot et al. 2021	Risk Analysis

CONTINUAÇÃO TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Norovirus foodborne outbreak associated with the consumption of ice pop, southern brazil, 2020	Avaliar a presença de norovírus em amostras de picolé e analisar a relação entre o surto e a ingestão de picolés contaminados.	As amostras de clínicas dos pacientes infectados foram positivas para norovírus GII, com a sequenciação identificando uma cepa recombinante GII.12. Além disso, três lotes de picolé foram positivos para norovírus GII, com a carga viral sendo suficiente para iniciar uma infecção.	Fumian et al. 2021	Food and Environmental Virology
The association between consuming bivalves, and acute gastroenteritis and norovirus in tokyo, japan	Avaliar associações entre histórias alimentares, incluindo consumo de bivalves, diarreia e diarreia positiva para norovírus em pacientes adultos ambulatoriais em um ambulatório de um hospital em Tóquio, Japão.	60 (29,0%) participantes relataram consumir bivalves. O norovírus foi detectado em 35% (24/69) dos casos de diarreia. Daqueles, 10 (41,7%) relataram consumo de bivalves e desses, 6 (60,0%) consumiram bivalves crus.	Kobayashi et al. 2019	J Med Virol

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Quantitative levels of norovirus and hepatitis a virus in bivalve molluscs collected along the food chain in the netherlands, 2013–2017	Avaliar os níveis de contaminação desses vírus por flutuação durante um longo período (2013–2017) em amostras de ostras e mexilhões.	Os níveis de contaminação em amostras de mexilhões NoV positivas coletadas pós-colheita de áreas B foram significativamente maiores do que aquelas coletadas pós-colheita de áreas A, ou em centros de despacho ou lojas de varejo. Os níveis nas ostras do despacho foram significativamente menores do que os coletados nas lojas de varejo.	Dirks et al. 2021	International Journal of Food Microbiology
Final consumer options to control and prevent foodborne norovirus infections	Destacar a importância dos consumidores finais na prevenção de infecções transmitidas por alimentos, além de enfatizar que as autoridades de segurança alimentar não são as únicas responsáveis pela saúde dos consumidores	Os resultados mostraram que alguns métodos de tratamento foram mais eficazes do que outros na redução dos vírus. Por exemplo, a imersão de alface em água com hipoclorito de sódio mostrou uma redução de 1,6 a 2,2 log ₁₀ na presença do norovirus, enquanto a imersão em água com ácido peracético	Guix et al. 2019	Viruses

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
<p>Environmental surveillance of norovirus and hepatitis a Virus in raw oysters at seafood retails in sinaloa, mexico: Detection of gii.p13 norovirus genotype</p>	<p>Investigar a prevalência dos patógenos alimentares NoV e Hepatite A em ostras comercializadas em varejistas de frutos do mar em Sinaloa, México</p>	<p>mostrou uma redução de apenas 0,8 log₁₀</p> <p>Presença de NoV e ausência de Hepatite A em águas marinhas da região.</p> <p>Destacou-se o risco potencial para a saúde pública do consumo de ostras cruas ou malcozidas, uma vez que os bivalves acumulam vírus filtrando as águas circundantes.</p>	<p>Villicaña et al. 2019</p>	<p>Research Square</p>
<p>Estimating the distribution of norovirus in individual oysters</p>	<p>Medir e comparar a variabilidade das concentrações e contagens de norovírus em ostras individuais e encontrar as distribuições que melhor se ajustam.</p>	<p>Cinco conjuntos apresentaram médias de norovírus GII acima do limite de quantificação (LOQ) e um abaixo do LOQ, mas acima do limite de detecção.</p>	<p>Hunt et al. 2020</p>	<p>International Journal of Food Microbiology</p>
<p>Foodborne and food-handler norovirus outbreaks: a systematic review</p>	<p>Avaliar a contribuição de determinados alimentos para os surtos de NoV definitivamente transmitidos por alimentos e descrever a contribuição dos manipuladores de alimentos para os surtos de</p>	<p>Alimentos e manipuladores de alimentos contribuem para surtos de NoV. Alguns surtos foram atribuídos a manipuladores de alimentos assintomáticos. Mariscos contaminados foram implicados</p>	<p>Hardstaff et al. 2018</p>	<p>Foodborne Pathog Dis</p>

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Molecular characterization of norovirus infection responsible for acute diarrhea in congolese hospitalized children under five years old in brazzaville, republic of congo	<p>NoV. nos surtos de origem alimentar.</p> <p>Estabelecer relação do norovírus como a segunda principal causa de gastroenterite aguda na República do Congo, descrever a sazonalidade da infecção por norovírus e identificar possíveis fatores associados com a infecção.</p>	<p>A prevalência de infecção por norovírus em crianças congolezas foi de 27%, tornando o norovírus a segunda principal causa de gastroenterite aguda na República do Congo.</p>	Louya et al. 2019	International Journal of Infectious Diseases
Evaluation of norovirus reduction in environmentally contaminated pacific oysters during laboratory controlled and commercial depuration	<p>Fornecer evidências para apoiar a hipótese de que as condições de depuração apropriadas podem ser usadas com sucesso no ambiente comercial como parte das medidas de gerenciamento de risco para reduzir o risco para o consumidor, diminuindo as</p>	<p>A aplicação de condições de depuração aprimoradas, levando em consideração tempo e temperatura, para ostras ambientalmente contaminadas fornece uma ferramenta prática para os produtores de ostras, permitindo a redução das concentrações de norovírus a níveis que reduzem, se</p>	Rupnik et al. 2021	Food and Environmental Virology

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
A one-year survey of norovirus in uk oysters collected at the point of sale	Avaliar a contaminação de moluscos bivalves, particularmente ostras	concentrações de norovírus em moluscos não eliminam, o risco para os consumidores prontos para o mercado Foi detectado em uma alta proporção de amostras (68,7%), com uma forte sazonalidade no inverno observada	Lowther et al. 2018	Food Environ Virol
Detection of norovirus in food samples collected during suspected food-handler-involved foodborne outbreaks in tokyo	Detectar NoV em amostras de alimentos durante a suspeita de surtos de origem alimentar em Tóquio	As amostras de alimentos NoV-positivos incluíram sobras de almoço embalado, filé de cavala (comida), fatia de salmão aburi (fatia de salmão parcialmente grelhada), atum cru como ingrediente chirashizushi, amberjack cru como cobertura de sushi e gelo para bebidas	Somura et al. 2019	Letters in Applied Microbiology
Outbreaks of norovirus and acute gastroenteritis associated with british columbia oysters, 2016-2017	Investigar as ostras das águas costeiras da Colúmbia Britânica	Quatrocentos e quarenta e nove casos foram identificados como parte das duas ondas de surto.	Meghnath et al. 2019	Food Environ Virol

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Distribution of naturally occurring norovirus genogroups i, ii, and iv in oyster tissues	Avaliar diferentes tecidos de ostras naturalmente contaminadas (<i>Crassostrea belcheri</i>) quanto à presença de norovírus.	Norovírus foram encontrados nas amostras de ostras (40/85, 47%): GI (29/85, 34,1%), GII (9/85, 10,5%), GI misto e GII (1/85, 1,2%) e GIV (1/85, 1,2%). Todos os três genogrupos foram encontrados nos tecidos digestivos das ostras.	Lowmoung et al. 2017	Food Environ Virol
Detection and genetic correlation analysis of diarrhea cases and norovirus in oysters in yantai, china	Avaliar a correlação entre Norovírus (NoV), diarreia e ostras cruas das áreas costeiras orientais de Yantai, Shandong, China.	Das 151 ostras, 42 (27,8%) foram positivas para NoV. Entre eles, 32 (21,2%) eram GII-positivos, 10 (6,6%) eram GI-positivos e uma sequência GI VP1 foi obtida nas amostras de ostras.	Sun et al. 2022	Front Public Health
Critical review on the public health impact of norovirus contamination in shellfish and the environment: a uk perspective	Examinar o papel que os moluscos desempenham como vetor primário de NoV	A contaminação por norovírus de moluscos e suas áreas de produção representa um desafio significativo para a expansão sustentável da aquicultura em climas mais frios.	Hassard et al. 2017	Food Environ Virol

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Human norovirus disease burden of consuming crassostrea gigas oysters: a case-study from japan	Avaliar a bioacumulação de norovírus GII.2 e GII.17 em ostras e a eficácia da depuração de 48 horas para a remoção de norovírus	Apenas o GII.17 bioacumulou nas ostras e a depuração de 48 horas não contribuiu para remover significativamente o norovírus. O risco de infecção pelo norovírus em humanos ao consumir ostras foi superior à carga tolerável de doença.	Ueki et al. 2021	Elsevier
Absence of norovirus contamination in shellfish harvested and commercialized in the northeast coast of brazil	Mapear, pela primeira vez, a distribuição da contaminação por nov em ostras e mexilhões e comercializados no litoral do estado de pernambuco, nordeste do Brasil.	Todas as amostras foram negativas para contaminação por nov gi ou gii, sugerindo um baixo risco de contaminação por nov desta fonte alimentar durante o período do estudo.	Guarines et al. 2020	Braz. j. med. biol. res.
Contamination, bioaccumulation mechanism, detection, and control of human norovirus in bivalve shellfish: a review	Avaliar os surtos relacionados a moluscos bivalves	A contaminação por HuNoV em mariscos bivalves está significativamente relacionada com a estação e a água.	Yang et al. 2021	Crit rev food sci nutr

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Epidemiological characteristics of asymptomatic norovirus infection in a population from oyster (<i>ostrea rivularis gould</i>) farms in southern china	Investigar a prevalência e as características da infecção assintomática por norovírus na população que vive em torno de fazendas de ostras.	A taxa total de infecção assintomática foi de 4,04% (184/4549). A taxa de infecção por norovírus foi de 5,20% na população de ostreicultores, significativamente maior em comparação com a população não-agricultora, onde a taxa de infecção foi de 3,65.	Wang et al. 2018	Epidemiol infect
Environmental indicators of oyster norovirus outbreaks in coastal waters	Apresentar uma abordagem baseada em inteligência artificial para identificar indicadores ambientais de surtos de norovírus de ostras em águas costeiras.	Verificou-se que os surtos de norovírus de ostras estão geralmente ligados à combinação extrema de condições ambientais antecedentes caracterizadas por baixa temperatura da água, baixa radiação solar, baixa altura de medição, baixa salinidade, vento forte e chuva forte.	Chenar et al. 2017	Marine environmental research

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Leafy vegetables as potential transmitters of norovirus in cordoba city, argentina.	Determinar a frequência de detecção de NoV em amostras vegetais de folhas da Cidade de Córdoba	57,89% de amostras positivas foram encontradas. Dez das cepas detectadas pertenciam ao genogrupo I (GI) e uma ao genogrupo II (GII). Eles foram identificados durante todo o período do estudo, principalmente durante os meses de agosto, setembro e novembro.	Colucinni, 2020	Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba
Detection of norovirus and hepatitis a virus in strawberry and green leafy vegetables by using rt-qpcr in egypt	Detectar a presença desses vírus em vegetais de folhas verdes (agrião, alho-poró, coentro e salsa) e morango usando reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR).	Para morangos coletados diretamente de fazendas Kalubia, nem HAV nem HNoV GI & GII foram detectados. Em amostras de vegetais folhosos verdes, a ocorrência de HAV foi de 31,2% com concentração média de $9,2 \times 10^4$ GC /g, enquanto a ocorrência de NoV GI e NoV GII foi de 20% e 30%.	Elmahdy et al. 2022	Food and Environmental Virology

TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS	AUTORES/ANO	REVISTA
Virus risk in the food supply chain	Destacar os riscos associados ao consumo de alimentos crus ou levemente cozidos, principalmente mariscos, frutas frescas e vegetais, que são comumente associados a surtos virais de origem alimentar.	Surto de NoV afetou as Olimpíadas de Inverno de 2018 na Coreia do Sul, com 194 casos confirmados, e o surto de NoV causado por framboesas congeladas importadas da China que afetou mais de 700 pessoas no Quebec em 2017.	Miranda e Schaffner 2019	Current Opinion in Food Science
Depuration and relaying: a review on potential removal of norovirus from oysters	Avaliar a eficácia do processo de depuração de ostras para eliminar o Norovírus (NoV), um vírus que pode causar gastroenterite, e compará-lo com outras estratégias de gestão de risco de vírus em ostras	A depuração não é uma medida eficaz para eliminar o NoV em ostras, mas o método de "relaying" (mudança de área para águas mais limpas) é eficaz em reduzir os níveis de NoV para níveis abaixo do limite de detecção	McLeod et al. 2017	Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety

8. DISCUSSÃO

A transmissão alimentar é uma rota importante para a disseminação global de norovírus e pode ocorrer quando os manipuladores de alimentos contaminam os ingredientes no local ou durante as etapas iniciais da produção de mesmos. Neste trabalho, buscamos avaliar padrões alimentares na infecção pelo norovírus. Como destacado, a partir das buscas, foram elencados 26 trabalhos que demonstram que existe um padrão alimentar de contaminação que deve ser considerado e avaliado.

Avanços recentes na compreensão da biologia molecular dos norovírus, junto a aplicações de novas técnicas de diagnóstico, alteraram radicalmente nossa avaliação de seu impacto. Embora a gastroenterite por norovírus seja geralmente leve e de curta duração, novas evidências sugerem que a doença pode ser grave e às vezes fatal, especialmente entre populações vulneráveis – crianças pequenas e idosos e é uma causa comum de hospitalização por gastroenterite (TRAN et al. 2013).

Miranda e Schaffner (2019) estudaram o risco de doenças entéricas virais associadas ao consumo de alimentos crus ou levemente cozidos, como mariscos, frutas frescas e vegetais. Esses alimentos são particularmente vulneráveis à contaminação viral devido ao seu extenso manuseio humano, falta de processamento adicional e exposição à contaminação ambiental pré e pós-colheita. O risco de contaminação ocorre em qualquer ponto do cultivo, colheita, processamento, distribuição ou preparação, sendo as principais vias de contaminação a água contaminada para irrigação ou lavagem, ou por trabalhadores infectados que manipulam os alimentos durante a colheita, processamento ou distribuição. O aumento e a disseminação de doenças virais transmitidas por alimentos podem ser atribuídos a vários fatores, incluindo falta de água potável, globalização da cadeia de abastecimento e mudanças nos hábitos alimentares, como o aumento do consumo de alimentos crus.

O trabalho de Louya et al. (2019) constatou que a prevalência de infecção por norovírus em crianças congoleesas representou 27%. Já em relação à idade, a infecção por norovírus foi detectada exclusivamente em crianças menores de 24 meses e, casos de Norovírus associados a gastroenterite foram detectados ao longo do ano com um pico durante a estação seca e no início da estação chuvosa. O genogrupo II do norovírus foi encontrado predominantemente responsável pela diarreia em crianças congoleesas

hospitalizadas com diarreia grave. Por fim, como padrão de contaminação do NoV, foram observadas transmissões por água contaminada.

Kobayashi et al. (2019) constataram que o consumo de *bivalves* crus foi substancialmente atribuído à diarreia associada ao norovírus em pacientes ambulatoriais adultos, de forma que medidas preventivas para reduzir o risco associado ao consumo de *bivalves* crus podem diminuir a incidência de diarreia associada ao norovírus, discutindo o impacto da infecção por norovírus em indivíduos de todas as faixas etárias e seu papel na gastroenterite infecciosa. O artigo revela que *bivalves* crus são um importante vetor de alimentos para diarreia associada a norovírus e demonstra que o consumo de ostras cruas está significativamente associado à diarreia positiva para norovírus. Olhando para as razões de chances, parece que consumir *bivalves* crus tem uma associação com diarreia positiva para norovírus. As razões de chances para consumir *bivalves* crus variam de 3,26 a 6,62, indicando que os indivíduos que consomem *bivalves* crus correm um risco maior de ter diarreia positiva para norovírus.

Ainda acerca da contaminação de alimentos, Somura et al. (2019) expõem que a taxa de detecção de NoV em alimentos foi de 1,7% (6/352). As amostras de alimentos NoV-positivos incluíam sobras de almoço embalado, filé de cavala cru (comida), fatia de salmão *aburi* (fatia de salmão parcialmente grelhada), atum cru como ingrediente *chirashizushi*, *amberjack* cru como cobertura de sushi e gelo para bebidas. Uma vez que os peixes frescos com coberturas ou ingredientes de sushi e gelo foram consumidos sem aquecimento, podem apresentar maior risco de infecção viral. O número de pessoas expostas variou de 7 a 147, com taxas de ataque variando de 6,9% a 85,7%. Os genótipos de NoV detectados nos alimentos e nos manipuladores de alimentos foram todos GII.17, e sua homologia foi de 100%. Os sintomas relatados pelos manipuladores de alimentos incluíam dor de estômago, diarreia e vômitos, enquanto alguns eram assintomáticos.

Fumian et al. (2021) verificaram a detecção da cepa recombinante GII.12[P16] em amostras clínicas em picolés como um achado significativo, pois sugere que essa cepa pode ter um papel nos surtos de AGE. O estudo destaca o potencial de contaminação durante a produção e preparação de alimentos, o que é consistente com estudos anteriores que envolveram vários produtos alimentícios em surtos de norovírus. A dose infecciosa do norovírus é relativamente baixa, o que significa que mesmo uma pequena quantidade de contaminação pode causar uma infecção.

Para Yang et al. (2021) o norovírus humano (HuNoV) é um importante patógeno de origem alimentar que causa gastroenterite viral aguda, e os mariscos *bivalves* são um dos principais portadores da transmissão do HuNoV, especialmente quando consumidos crus. Os vírus entéricos são frequentemente detectados em águas ambientais, incluindo regiões costeiras e estuarinas, e podem estar associados à contaminação da água por poluição fecal. Além disso, a descarga de efluentes das estações de tratamento de águas residuais diretamente no ecossistema costeiro pode contaminar as fontes de água e levar à liberação contínua de vírus humanos no ambiente costeiro, o que pode causar sérios riscos à saúde humana. Certamente, esses vírus podem sobreviver por muito tempo na água ou aderindo a material particulado e, posteriormente, acumulando-se em sedimentos. Consequentemente, os vírus que desorvem do sedimento podem ser transportados pela água para áreas não contaminadas.

Geralmente, os moluscos são cultivados em ambientes costeiros, que podem poluir com quantidades significativas de contaminantes fecais do escoamento urbano, descargas pontuais e descarte de barcos. Eles podem filtrar a água vizinha de seus arredores por sua capacidade de bioacumulação para alimentação. Além disso, eles concentrarão e acumularão/reterão vírus entéricos derivados da contaminação de esgoto em seus tecidos comestíveis e atuar como um veículo para a transmissão de patógenos de origem alimentar. Apesar do processo de depuração usado para limpar os mariscos colhidos, não parece ser um processo eficaz para remover as partículas virais contaminantes (YANG et al.2021; LOWMOUNG et al. 2017). Os moluscos *bivalves* são organismos aquáticos filtradores que bioacumulam partículas de norovírus (NoV) e vírus da hepatite A (HAV) da água circundante que podem ser contaminadas fecalmente por transbordamento de águas residuais de esgoto, liberação direta de esgoto. Dirks et al. (2021) avaliaram os níveis quantitativos de NoV RNA foram avaliados em mexilhões e ostras coletados ao longo da cadeia alimentar na Holanda, o que é importante para avaliar o risco associado ao consumo de marisco cru e malcozido.

Ueki et al. (2021) avaliaram a bioacumulação dos genótipos de norovírus GII.2 e GII.17 em ostras, bem como a eficácia de um processo de depuração de 48 horas para a remoção do vírus das ostras. Os autores descobriram que apenas GII.17 se acumulou em ostras e que a depuração não reduziu significativamente as concentrações de norovírus. Verificou-se que o risco de infecção por norovírus para a saúde humana decorrente do consumo de ostras está acima da carga tolerável de doenças.

Hardstaff et al. (2018) explicam que surtos de manipuladores de alimentos ocorreram em uma ampla variedade de cenários. O mais comum deles foi restaurantes (12/51 surtos). Em 33% dos surtos de manipuladores de alimentos, os itens alimentares implicados não foram categorizados. Quando categorizados, os mais comuns, associados a 20% dos surtos, foram saladas e vegetais, seguidos por pratos contendo frutos do mar. Um possível fator que contribui para o domínio de frutos do mar em surtos de NoV é o viés do investigador, pois há uma associação estabelecida há muito tempo entre frutos do mar e NoV. Outro fator é a disponibilidade de ostras para testes de lotes implicados em surtos, ao contrário de saladas e frutas vermelhas que provavelmente serão consumidas mais rapidamente. As partículas do vírus também podem se ligar mais facilmente a frutos do mar do que as saladas e frutas vermelhas. O artigo também destaca a contaminação de alimentos pelas raízes devido à água de irrigação contaminada ou contaminação por manipuladores de alimentos, o que pode levar a surtos associados a alface e framboesa.

Guix et al. (2019) citam a prevalência de norovírus em várias frutas e vegetais em diferentes países. Incluem informações sobre o tipo de hortaliça, país de produção e comercialização, período de amostragem, prevalência de NoV, dados sobre carga viral e referências para os estudos. Os países incluídos são em sua maioria da Europa, sendo Bélgica, França, Grécia, Itália, Polônia, Sérvia, Espanha e Tunísia, além de outros países como Brasil, Canadá e Egito. Os tipos de vegetais analisados nos estudos incluem folhas verdes, frutas vermelhas macias, frutas vermelhas, alface, cebolinha, rabanete, alho-poró e agrião. A prevalência de NoV nas amostras analisadas varia de acordo com o tipo de hortaliça e o país de origem, com alguns países e hortaliças apresentando maior prevalência do que outros. A prevalência varia de 0% a 50%, com a maior prevalência encontrada em folhas verdes e frutas vermelhas macias. Os autores ainda trazem informações relevantes sobre a contaminação por moluscos *bivalves*.

Marsh et al. (2018) estudaram que alimentos que continham vários ingredientes foram os mais frequentemente implicados nos surtos, especialmente aqueles que requerem manipulação por trabalhadores de alimentos imediatamente antes do consumo. Em geral, a maioria dos surtos de norovírus foi causada por contaminação durante a preparação de alimentos e ocorreu com mais frequência em surtos GII.4 do que em surtos não GII.4. A presença de trabalhadores de alimentos infectados foi um fator crucial em muitos desses surtos, sugerindo que a implementação de intervenções focadas na saúde e higiene dos trabalhadores de alimentos tem o potencial de reduzir substancialmente o número de surtos

de norovírus transmitidos por alimentos. Descobriu-se, portanto, que a maioria dos alimentos implicados foram consumidos crus, o que indicaria que nenhuma etapa de morte viral, como processamento térmico, ocorreu antes do consumo.

Ostras e mexilhões foram frequentemente identificados como fatores de risco para surtos de norovírus, com ORs-odds ratios (razões de chances) variando de 1,38 a 55,3. Outros frutos do mar, como tuatuas e salmão contaminados por ostras, e alguns pratos preparados, como ensopado de frutos do mar e creme brulee, também apresentam ORs elevados. Além disso, algumas frutas e vegetais, como framboesas congeladas e alface, também estão associados a surtos de norovírus, com ORs variando de 3 a 6,2.

Chenar e Deng (2017) complementam ainda em sua pesquisa ao concluir que os surtos de norovírus por consumo de ostras são causados pela combinação extrema de condições ambientais antecedentes (2 a 30 dias antes), incluindo baixa temperatura da água, baixa radiação solar, baixa altura do medidor, baixa salinidade, forte vento offshore e fortes chuvas. Como as ostras são organismos filtradores de água, as águas contaminadas com norovírus podem fazer com que o vírus se bioacumule em seu tecido digestivo. Como já relatado, o consumo desse alimento cru pode ser crucial para uma contaminação por norovírus.

Rupnik et al. (2021) discorrem sobre a contaminação de ostras pelo norovírus, um problema recorrente para os reguladores de segurança alimentar e produtores de ostras. O estudo apresenta uma abordagem para reduzir as concentrações de norovírus em ostras por meio de processos de depuração com água. Os resultados indicam que o aumento da temperatura da água de depuração acima de 11°C reduziu significativamente a concentração de norovírus. Sendo assim, evidencia-se que o consumo cru ou malcozido é fator prejudicial.

McLeod et al. (2017) estudaram a eficácia da depuração e revezamento como medidas de controle pós-colheita para reduzir a incidência de surtos de gastroenterite relacionados ao NoV associados ao consumo de ostras. Embora a depuração tenha sido bem-sucedida na redução dos surtos de febre tifóide e cólera relacionados ao marisco, ela não conseguiu eliminar os surtos de NoV. O artigo destaca que os parâmetros de depuração, como temperatura da água e UV, não melhoram significativamente a redução de NoV. Em contraste, retransmitir ostras em áreas com água do mar limpa durante um período de 4 semanas parece ser bem-sucedido na redução dos níveis de NoV. No entanto, os autores reconhecem que a retransmissão pode ser praticada com menos frequência do que a depuração e pode não ser comercialmente viável para todos os operadores de empresas de

alimentos. Portanto, mesmo com tais medidas, fica intrínseco que o consumo pode ainda ser prejudicial, mesmo com os métodos de “descontaminação”.

Villicaña et al. (2019) expuseram a prevalência de NoV e Vírus da Hepatite A (HAV) em ostras de varejistas de frutos do mar em Sinaloa, México. O estudo constatou que apenas NoV estava presente, e esse resultado é consistente com um estudo anterior que relatou a presença de NoV e a ausência de HAV na água do mar da praia de Altata. O artigo destaca que a água do mar contaminada, comumente usada para cultivo ou colheita de ostras, pode contribuir para o acúmulo de vírus em *bivalves*. Como as ostras são geralmente consumidas cruas ou minimamente cozidas, a presença de vírus patogênicos como o NoV representa um risco potencial à saúde pública para infecção humana. O estudo também discute outros fatores que afetam a presença de NoV na água do mar, incluindo temperatura, turbidez e salinidade, bem como a correlação negativa entre NoV e coliformes fecais. Além disso, o artigo relata a diversidade genética de NoV nas ostras e relacionada a outras sequências previamente isoladas de diferentes fontes em Sinaloa.

O estudo é significativo porque destaca os riscos potenciais à saúde associados ao consumo de ostras cruas ou malcozidas contaminadas com NoV. Também lança luz sobre as informações limitadas sobre a prevalência de NoV e HAV em frutos do mar no México, particularmente em Sinaloa. Os resultados do estudo enfatizam a necessidade de um melhor monitoramento da qualidade microbiológica da água e frutos do mar e a implementação de intervenções apropriadas para reduzir a contaminação viral em frutos do mar.

Wang et al. (2018) em sua pesquisa descrevem que durante o período de janeiro a dezembro de 2014, um total de 184 de 4.549 amostras de fezes foram identificadas e triadas positivamente para norovírus; a taxa total de infecção assintomática foi de 4,04% entre todas as faixas etárias. A maior taxa de infecção foi detectada em janeiro (7,72%), julho (8,52%) e dezembro (9,82%), por sua vez a taxa de contaminação por norovírus em ostras locais na Baía de Changsha é significativamente maior em comparação com outras áreas costeiras da China. Neste estudo, a população que trabalhava em fazendas de ostras e aqueles que viviam $m < 3$ km perto das fazendas tiveram uma porcentagem significativamente maior de infecção por norovírus em comparação com outros grupos.

Enquanto isso, os resultados da análise multivariada mostraram que a infecção por norovírus GII está mais associada à população que trabalha em fazendas de ostras. Os autores ainda demonstraram que as sequências de amostras compartilhavam uma alta identidade de nucleotídeos e uma distância genética próxima. A infecção por norovírus na população e a

contaminação por ostras estão interligadas. Como não há tratamento de esgoto nas aldeias, a sujeira doméstica é descarregada diretamente na Baía de Changsha sem purificação, sendo que o manuseio e consumo de ostras cruas é um padrão de contaminação.

Lowmoung et al. (2017) ao analisarem o vírus em ostras, constataram que o norovírus GI foi encontrado em todos os tecidos examinados, especialmente no manto, mas também foi encontrado em vários tecidos da mesma ostra. O GII também esteve presente em todos os tecidos com maior frequência nos tecidos digestivos, mas ao contrário do GI não foi encontrado em múltiplos tecidos da mesma ostra. O GIV foi encontrado apenas nos tecidos digestivos da ostra. Quase todos os norovírus GII (9 de 10 amostras), que são os principais vírus causadores de gastroenterite aguda em humanos, podem ser efetivamente genotipados. GII.17 cepas de norovírus foram detectadas apenas em tecidos digestivos. Os achados de GII.4 em brânquias e manto e GII.21 em manto, indicam que o uso apenas de tecidos digestivos como meio de detecção de contaminação por norovírus pode levar a resultados falso negativos e foi proposto que as brânquias podem ser um dos tecidos apropriados para triagem de vírus entéricos em ostras. No geral, o estudo demonstra a importância de testar norovírus de ocorrência natural em diferentes tecidos de ostras, em vez de depender apenas de tecidos digestivos. As descobertas têm implicações importantes para a gestão e controle da contaminação por norovírus em moluscos, que continua sendo um problema de saúde pública em todo o mundo devido, principalmente, ao seu consumo cru.

Sun et al. (2022) em sua pesquisa expõem que a análise de uma taxa positiva mais alta de NoV em ostras da área de Yantai, sugerindo poluição grave. A alta taxa de detecção de NoV e doenças diarreicas associadas está ligada ao hábito local de comer frutos do mar crus. O estudo identifica uma possível correlação entre ostras e pacientes com diarreia, sugerindo que alguns pacientes foram infectados pelo consumo de ostras contaminadas. Os níveis de norovírus que são insignificamente baixos quando diluídos em águas costeiras podem se tornar altamente concentrados nas vias digestivas da ostra. Como as ostras costumam ser comidas cruas ou levemente cozidas, não há opção para reduzir ou inativar o vírus por tratamento térmico. A depuração com água do mar estéril, um método que pode eliminar bactérias em dias ou horas, é muito menos eficaz na remoção de partículas de vírus muito menores e mais persistentes (HUNT et al.2020).

Mais autores relatam a importância das ostras na transmissão de norovírus no ambiente tem implicações significativas para a vigilância de norovírus em amostras de ostras, sendo confirmado por Lowther et al. (2018), que descreve a primeira pesquisa

sistemática sobre a presença do norovírus em ostras coletadas no ponto de venda no Reino Unido. A pesquisa constatou que 68,7% das amostras testadas continham RNA de norovírus, um resultado comparável à prevalência encontrada em uma pesquisa anterior realizada em áreas de produção do Reino Unido. No entanto, a prevalência descrita no estudo é consideravelmente maior do que a registrada em pesquisas sobre o norovírus em moluscos *bivalves* coletados no ponto de venda em outros países, como os Estados Unidos, França e Tailândia. A maioria das amostras testadas era proveniente de centros de distribuição no Reino Unido, enquanto outras foram importadas da Europa Ocidental. Foi observado que as ostras originárias da Holanda apresentavam níveis e prevalências significativamente menores do que as do Reino Unido e da Irlanda. Isso pode ser devido a um menor impacto da poluição fecal nas águas onde as ostras são cultivadas e consumidas cruas na Holanda.

As ostras contêm um ligante homólogo ao encontrado em humanos que lhes permite bioacumular seletivamente cepas gastrointestinais de norovírus. Meghnath et al. (2019) avaliaram amostras de ostras em residências, restaurantes e locais de colheita e testadas quanto à presença de norovírus. O artigo discute o maior surto de norovírus associado a ostras no Canadá e suas implicações. O surto durou 5 meses e a contaminação foi encontrada em diversas fazendas de ostras geograficamente dispersas. O artigo mostra que o surto teve uma única origem contínua com semelhanças entre as duas ondas em relação a tempo, genótipos e áreas de colheita identificadas. Embora a identificação de múltiplas fazendas de ostras geograficamente dispersas como fonte de um surto de norovírus seja rara, já foi observada na Colúmbia Britânica em 2004. O estudo conclui que a detecção de surtos de norovírus em ostras é difícil, porque os casos tendem a ser subnotificados, devido à curta duração da doença e ao baixo consumo de ostras. Doze fazendas foram fechadas como resultado das investigações.

Pouillot et al. (2021) apresentam um modelo de avaliação de risco quantitativo que avalia o risco de doença por norovírus do consumo de ostras cruas considerando vários fatores de influência. O modelo fornece previsões específicas da região e da estação das concentrações de NoV ao longo do processo, desde o afluente da estação de tratamento de águas residuais até as ostras no ponto de consumo e, conseqüentemente, casos de NoV nas populações dos Estados Unidos e do Canadá. Os autores sugerem que as estratégias de mitigação e controle que reduzem ou limitam o nível de NoV em águas residuais não tratadas e/ou tratadas podem ter uma grande influência no risco de doenças decorrentes do consumo de ostras cruas. O artigo conclui afirmando que, embora a doença por NoV na população

tenha influências sazonais e os resultados do modelo por estação reflitam essa influência, geralmente não há estação sem risco para os consumidores de ostras cruas, pois o vírus geralmente é encontrado nos afluentes o ano todo.

Segundo Guarines et al. (2020), a baixa temperatura é um fator primordial para a prevalência viral e carga viral em ostras. À medida que as condições climáticas continuam a mudar, espera-se que sejam necessários ajustes nas políticas de segurança alimentar relacionadas aos insumos, e metodologias científicas que possam prever com precisão as flutuações de longo prazo nos padrões de intoxicação alimentar devem ser desenvolvidas para ajudar os administradores a elaborar proativamente condições razoáveis políticas de resposta aos efeitos das mudanças climáticas. Se a temperatura do inverno intensificar, a possibilidade de intoxicação alimentar devido ao norovírus doméstico aumentará e serão necessárias medidas eficazes de controle da doença. O artigo observa ainda que os moluscos *bivalves* são uma importante fonte de contaminação por NoV e têm sido associados a vários surtos em humanos, embora nesse estudo em específico, as amostras foram de ostras e mexilhões coletadas foram negativas para NoV GII e GI, sugerindo uma prevalência muito baixa de NoV nesses moluscos (possivelmente pela temperatura).

Elmahdy et al. (2022) abordam a crescente demanda por vegetais frescos orgânicos devido à preferência do consumidor por alimentos mais saudáveis sem aditivos químicos, bem como o número crescente de surtos de origem alimentar associados a produtos frescos contaminados. O estudo teve como objetivo detectar a presença de norovírus humano genogrupo I (GI), GII e vírus da hepatite A (HAV) em vegetais de folhas verdes (agrião, alho-poró, coentro e salsa) e morangos usando reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa (RT- qPCR) e amostras foram coletadas das regiões egípcias de Kalubia, Gizé e Mansoura. Os resultados do estudo mostraram que a ocorrência média de HAV em morango fresco foi de 48%, enquanto a ocorrência média de NoV GI e GII em morango foi de 25% e 40%, respectivamente. Em amostras de vegetais folhosos verdes, a ocorrência de HAV foi de 31,2%, enquanto a ocorrência de NoV GI e NoV GII foi de 20% e 30%, respectivamente.

A pesquisa destaca a importância de um programa de vigilância de vírus para frutas vermelhas e vegetais frescos para gerenciar e controlar contaminações microbianas em alimentos frescos, reduzindo o risco de consumir alimentos com patógenos. Isso é particularmente importante devido à tendência crescente de consumo de vegetais frescos

orgânicos, o que pode levar a um aumento de doenças transmitidas por alimentos se não forem tomadas as devidas precauções.

Coluccini (2020) refere o risco potencial de contaminação por NoV em vegetais frescos e suas possíveis implicações para a saúde pública, com resultados demonstrando uma alta prevalência de contaminação por NoV em vegetais folhosos na cidade de Córdoba, com 57,89% de amostras positivas. A detecção de NoV em vegetais pode ser atribuída à contaminação durante o cultivo, colheita, transporte, processamento, manuseio e, por fim, o consumo, enfatizando a necessidade de boas práticas agrícolas e medidas de higiene para prevenir doenças transmitidas por alimentos.

Além dos trabalhos acima analisados, podemos ainda discutir sobre outras produções de outros momentos com grande relevância para fecharmos o raciocínio da pergunta norteadora da presente dissertação.

Kohn et al. (1995), já traziam dados que ainda na atualidade confirmamos. Setenta (83%) das 84 pessoas que comeram ostras cruas ficaram doentes contra três (7%) das 43 pessoas que não comeram ostras cruas, sendo, por óbvio, contaminação por maioria de ostras cruas. Widdowson et al. (2005), apresentam na tabela 2 mais elementos e dados da relação alimentos e contaminação por NoV e podemos verificar que, em sua maioria, são transmitidos por alimentos crus, mal lavados/cozidos.

Zainazor, et al. (2009), apresentam dados relevantes acerca da problemática do consumo de alimentos crus (inclusive alguns ainda não citados por outros autores), sem o devido aquecimento no preparo, contribuindo na contaminação com NoV. Eis os alimentos citados no artigo: pimenta; pepino; maçã; presunto; morangos frescos; uvas; framboesa; amoras; amora silvestre; groselhas; vegetais frescos (alface, cebolas verdes, hortelã, salsicha, manjeriço), queijo e ostras. Mara, D. e Sleigh, A. (2010), relataram os riscos para os consumidores de culturas alimentares irrigadas com águas residuais consumidas cruas, em especial a alface.

Bellou, et al. (2013), expuseram o padrão de contaminação por ostras cruas, mariscos; amêijoas de água doce marinadas em soja, amêijoas de peçoço curto marinadas em vinho envelhecido, marisco com salada. Mais uma vez, assim, destacando o papel dos alimentos crus nas transmissões do NoV. Nessa mesma linha, Lodo et al. (2014), mencionaram surtos de gastroenterite agudas causados pela ingestão de alimentos crus ou parcialmente cozidos, sendo eles, mariscos *bivalves* infectados com HuNoV - como ostras, mexilhões, berbigões e amêijoas.

Tabela 2: Relação da contaminação por NoV e alimentos

Norovírus no. (%)	
Total de surtos com dados sobre alimentos implicados	76
Alimentos implicados	
Saladas	20 (26)
Sanduíches	10 (13)
Frutas	13 (17)
Prato de carne	8 (11)
Prato de peixe	4 (5)
Produto de panificação	5 (7)
Ostras	2 (3)
Outros	14 (18)

Fonte: Adaptado de WIDDOWSON et al. (2005)

Já Grove et al. (2014), expuseram que frutas frescas e vegetais, têm sido implicados como veículos para o HuNoV. Como esses alimentos geralmente são consumidos crus, muitas vezes não há etapas efetivas de redução de patógenos antes do consumo. Novamente sobre as ostras, elas não apenas atuam como vetor de transmissão de NoV no ambiente, mas também são um importante reservatório de NoV. Surtos de NoV associados ao consumo de ostras foram bem documentados em todo o mundo. As cepas de norovírus se ligam especificamente aos tecidos digestivos da ostra por meio de antígenos do grupo histo -sangue (antígenos semelhantes), enquanto a ligação às brânquias e ao manto da ostra ocorre por meio de um resíduo de ácido siálico (YU et al. 2015).

Hassard et al. (2017), demonstraram que nos surtos de origem alimentar, o alimento mais comumente envolvido foram as ostras, que quando consumidas cruas ou malcozidas apresentam risco para a saúde humana. Ainda nos trazem alguns alimentos já vistos em outros artigos, mas também algumas novidades, ao que se segue na tabela 3.

Tabela 3: Fração estimada de norovírus transmitido por diferentes alimentos

Categoria de comida	Proporção de norovírus de origem alimentar (%)				
	Países	Reino Unido	Holanda	Canadá	EUA
Peixes e mariscos		29	34.7	35.7	35.6
Aves		16	6.5	2.2	1.6
Alimentos compostos e outros		16	10.9	7.9	0.2
Frutas e legumes (produtos)		12	15.2	31.5	39
Carne de porco		11	6.5	2.3	1.5
Ovos		7	4.3	0.9	1.1
Grãos e feijões		7	10.8	4.3	6.1
Carnes vermelhas e caça não especificadas		1	0.2	9.9	10.4
Carne de cordeiro		0.5	6.5	2.7	1.5
Laticínios		0.5	4.3	2.5	3

Fonte: Adaptado de Hassard et al. (2017).

Com o embasamento de todos os trabalhos descritos e analisados, verificamos que há um padrão alimentar característico nas infecções alimentares por norovírus, a saber, o consumo de alguns tipos de alimentos crus ou malcozidos. Como vimos, artigos de várias épocas relatam o mesmo padrão. Sendo assim, comprovamos que tal padrão não se alterou ao longo dos anos. Em suma, o norovírus é um vírus comum e altamente contagioso que pode ser transmitido através de alimentos crus. Embora muitos alimentos crus sejam saudáveis e nutritivos, é importante estar ciente dos riscos associados à sua ingestão. Os surtos de norovírus podem ser evitados através de boas práticas de higiene, como a lavagem adequada das mãos, e medidas de segurança alimentar, como a preparação cuidadosa de alimentos. Como consumidores e como indústria alimentar, é nossa responsabilidade garantir que os alimentos que ingerimos sejam seguros e livres de patógenos. Com isso em

mente, é essencial continuar pesquisando e implementando medidas de segurança alimentar para prevenir futuros surtos de norovírus e proteger a saúde pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, podemos concluir que a resposta para a pergunta norteadora deste trabalho é afirmativa:

- ✓ Norovírus contaminam as pessoas que consomem produtos crus, e este padrão alimentar de contaminação não se alterou com o passar dos anos, como foi visto nos artigos de várias épocas.
- ✓ Norovírus continua a ser uma das principais causas de doenças transmitidas por alimentos em todo o mundo, e que o consumo de alimentos crus, especialmente frutas, vegetais, alguns tipos de carne e frutos do mar, são um fator de risco significativo para a contaminação.
- ✓ As medidas profiláticas como higiene pessoal e alimentar essenciais na contenção da infecção; manter alimentos crus separados dos alimentos cozidos e cozinhar os alimentos adequadamente; lavar as mãos regularmente com sabão e água quente; evitar a contaminação cruzada e manter os alimentos refrigerados são determinantes, porém é fundamental monitorar de perto surtos de norovírus em comunidades e instalações de cuidados de saúde, agindo rapidamente para isolar casos suspeitos, desinfetar áreas afetadas e fornecer cuidados médicos adequados para aqueles que estão doentes.
- ✓ A implementação de medidas de quarentena e a comunicação eficaz com profissionais de saúde e autoridades de saúde pública também são essenciais para conter a propagação do norovírus em situações de surto. A pesquisa contínua sobre o vírus e o desenvolvimento de vacinas podem oferecer perspectivas promissoras para uma prevenção mais eficaz no futuro.

REFERÊNCIAS

- AL-SHIMMARY, Ali Talib et al. Serological and Molecular Investigation of Relationship between Canine Norovirus and Human Norovirus from acute Gastroenteritis patients in Diyala Province. **Diyala Journal for Veterinary Sciences**, v. 1, n. 4, p. 86-103, 2021.
- ALSVED, Malin et al. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 10, p. 2023-2028, 2020.
- ANDING, J., Boleman, C., Thompson, B. Self-report changes in food safety behaviours among foodservice employees: Impact of a retail food safety education program. **Journal of food science education**. Vol. 6, 2007
- ANDRADE, J. Norovírus Associados A Surtos De Gastroenterite Aguda No Estado Do Rio Grande Do Sul. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2013.
- ATMAR, R. et al. The Epidemiologic and Clinical Importance of Norovirus Infection. **Gastroenterol Clin**, v. 35, 2006.
- ATMAR, R. et al. Human noroviruses: recent advances in a 50-year history. **Current Opinion in Infectious Diseases**, 2018.
- BÁNYAI, Krisztián et al. Viral gastroenteritis. **The Lancet**, v. 392, n. 10142, p. 175-186, 2018.
- BARCLAY, L. et al. Infection control for norovirus. **Clinical microbiology and infection**, v. 20, n. 8, p. 731-740, 2014.
- BARKER, J.; VIPOND, I. B.; BLOOMFIELD, S. F. Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of Norovirus contamination via environment surfaces. **J. Hosp. Infect.**, v.58, p.42-49, 2004.
- BARTSCH, Sarah M. et al. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. **Plos One**, v. 11, 2016.
- BELLOU, M. et al. Shellfish-borne viral outbreaks: a systematic review. **Food Environ Virol**, 2013.
- BOK, Karin; GREEN, Kim Y. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 22, p. 2126-2132, 2012.
- BORGES, AM. et al. Detection of calicivirus from fecal samples from children with acute gastroenteritis in the West Central region of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, 2006.
- BULL, Rowena A.; TANAKA, Mark M.; WHITE, Peter A. Norovirus recombination. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 12, p. 3347-3359, 2007.

BURKE, Rachel M. et al. Norovirus and other viral causes of medically attended acute gastroenteritis across the age spectrum: Results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 4, p. e913-e920, 2021.

CANNON, Jennifer L. et al. Surrogates for the study of norovirus stability and inactivation in the environment: a comparison of murine norovirus and feline calicivirus. **Journal of food protection**, v. 69, n. 11, p. 2761-2765, 2006.

CHEETHAM, Sonia et al. Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs. **Journal of virology**, v. 80, n. 21, p. 10372-10381, 2006.

CHENAR, Shima Shamkhali; DENG, Zhiqiang. Environmental indicators of oyster norovirus outbreaks in coastal waters. **Marine environmental research**, v. 130, p. 275-281, 2017.

CHONG, Pearlie P.; ATMAR, Robert L. Norovirus in Healthcare and Implications for the Immunocompromised Host. **Current opinion in infectious diseases**, v. 32, n. 4, p. 348, 2019.

COLUCCINI, María L.; Leafy vegetables as potential transmitters of Norovirus in Cordoba city, Argentina. **Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)**, v. 77(1):15-18, 2020.

DÁBILLA et al. Norovirus in feces and nasopharyngeal swab of children with and without acute gastroenteritis symptoms: First report of GI.5 in Brazil and GI.3 in nasopharyngeal swab. **J Clin Virol**, v. 87, p. 60–66, 2017.

DEL ARCO, Sánchez et al. Diagnostic and therapeutic protocol for acute diarrhea. **Elsevier**, v. 12, 2019.

DIRKS, René AM et al. Quantitative levels of norovirus and hepatitis A virus in bivalve molluscs collected along the food chain in the Netherlands, 2013–2017. **International Journal of Food Microbiology**, v. 344, p. 109089, 2021.

DUIZER, E. et al. Inactivation of Caliciviruses. **Appl. Environ. Microbiol.**, v.70, p.4538-4543, 2004.

DUPONT, Herbert. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.30, 2009.

ELLIOTT, Elizabeth Jane. Acute gastroenteritis in children. **Bmj**, v. 334, n. 7583, p. 35-40, 2006.

ELMAHDY M. et al. Detection of Norovirus and Hepatitis A Virus in Strawberry and Green Leafy Vegetables by Using RT-qPCR in Egypt. **Food Environ Virol**, v. 14(2):178-189, 2022.

ESPOSITO et al. Detection of norovirus in respiratory secretions in children with respiratory tract infection. **Pediatric Infect Dis J** v. 33 (3): p. 314-316, 2014.

ESPOSITO, Susanna; PRINCIPI, Nicola. Norovirus vaccine: priorities for future research and development. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1383, 2020.

ESTES, M. K.; PRASAD, B. V. V.; ATMAR, R. L. Noroviruses everywhere: has something changed? **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v.19, p.467-474, 2006.

FARAHMAND et al. Global prevalence and genotype distribution of norovirus infection in children with gastroenteritis: A meta-analysis on 6 years of research from 2015 to 2020. **Journal of Medical Virology**, v. 32, 2021.

FLORÊNCIO, Valéria; VIEIRA, Luciana; LIMA, Alessandra. Doença Diarreica Aguda Por Norovírus. Subsecretaria de Saúde Gerência de Informações Estratégicas em Saúde CONECTA-SUS, 2021.

FLORESCU, Diana F.; Is there a role for oral human immunoglobulin in the treatment for norovirus enteritis in immunocompromised patients? **Transplant Infectious Diseases Program**, Department of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5400 USA, v. 15, 2011.

FORD-SILTZ, Lauren A.; TOHMA, Kentaro; PARRA, Gabriel I. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity. **Gut microbes**, v. 13, n. 1, p. 1900994, 2021.

FUMIAN et al. Norovirus Foodborne Outbreak Associated with the Consumption of Ice Pop, Southern Brazil, 2020. **Food and Environmental Virology**, 2021.

GARCÍA, C. et al. Asymptomatic Norovirus Infection in Mexican Children. **J Clin Microbiol.** v. 44, 2006.

GAYTHORPE et al. Modelling norovirus transmission and vaccination. **Vaccine**, v. 36, Issue 37, p. 5565-5571, 2018.

GIL, Antônio Carlos. Métodos e técnicas de pesquisa social. São Paulo: Atlas, 2008. **Como elaborar projetos de pesquisa**, v. 4, 2020.

GLASS, RI. et al. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics. **J Infect Dis**, v. 181, 2000.

GLASS, RI.; PARASHAR, Umesh D.; ESTES, Mary K. Norovirus gastroenteritis. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 18, p. 1776-1785, 2009.

GOIÁS. Secretaria de Estado da Saúde. **Informe Técnico de Norovírus/norovirose**. 2012. Acesso em 16/10/2023.

GRAVES, Nancy S. Acute gastroenteritis. **Primary care: clinics in office practice**, v. 40, n. 3, p. 727-741, 2013.

GREEN, K. Y. Caliciviridae: The Noroviruses. In: Knipe DM, Howley PM. **Fields Virology**, ed.5, Lippincott Williams & Wilkins, p.949-980, 2007.

GREEN, J. et al. Broadly reactive reverse transcriptase polymerase chain reaction for the diagnosis of SRSV – associated gastroenteritis. **J. Med. Virol.**, v. 47, p. 392-398, 1995.

GROVE, Stephen, et al. Norovirus cross-contamination during preparation of fresh produce. **International Journal of Food Microbiology**, 2014.

GUARINES, K. M. et al. Absence of norovirus contamination in shellfish harvested and commercialized in the Northeast coast of Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, 2020.

GUIX et al. Final consumer options to control and prevent foodborne norovirus infections. **Viruses**, 2019.

HALL, Aron. J. et al. Updated Norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.60, 20p., 2011.

HALL, Aron J. et al. Norovirus disease in the United States. **Emerging infectious diseases**, v. 19, n. 8, p. 1198, 2013.

HAN, Jiankang et al. Emergence of norovirus GII. P16-GII. 2 strains in patients with acute gastroenteritis in Huzhou, China, 2016–2017. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.

HARDSTAFF et al. Foodborne and food-handler norovirus outbreaks: a systematic review. **Foodborne Pathog Dis.** v. 15, 2018.

HASSARD, Francis et al. Critical review on the public health impact of norovirus contamination in shellfish and the environment: a UK perspective. **Food and environmental virology**, v. 9, n. 2, p. 123-141, 2017.

HAUBRICH et al. Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient. **Pediatric Transplantation**, v. 22, 2018.

HPA, Health Protection Agency. 2012 Disponível em: <http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/noroOBK/>.

HUNT, Kevin et al. Estimating the distribution of norovirus in individual oysters. **International Journal of Food Microbiology**, v. 333, p. 108785, 2020.

INAIDA, Shinako et al. The South to North Variation of Norovirus Epidemics from 2006–07 to 2008–09 in Japan. **Plos one**, v. 8, 2013.

JIANG et al., Norwalk Virus Genome Cloning and Characterization. **Science**, v. 250, 1580–1583, 1990.

- JIANG et al., Sequence and Genomic Organization of Norwalk Virus. **Virology** v. 195, 1, P. 51-61, 1993.
- JONES, Melissa K. et al. Human norovirus culture in B cells. **Nature protocols**, v. 10, n. 12, p. 1939-1947, 2015.
- KARST, Stephanie M. et al. Replication of Norovirus in Cell Culture Reveals a Tropism for Dendritic Cells and Macrophages. **PLoS Biology**, v. 2, 2004.
- KARST, Stephanie M. Pathogenesis of Noroviruses, Emerging RNA Viruses. **Viruses**, v. 2, 2010.
- KARST, Stephanie M. et al. Advances in norovirus biology. **Cell host & microbe**, v. 15, n. 6, p. 668-680, 2014.
- KHAMRIN, P. et al. Evaluation of immunochromatography and commercial enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection of norovirus antigen in stool samples. **Journal of Virological Methods**, v.147, p.360-363, 2008.
- KIRBY, A. et al. An evaluation of the RIDASCREEN and IDEIA enzyme immunoassays and the RIDAQUICK immunochromatographic test for the detection of norovirus in faecal specimens. **Journal of Clinical Virology**, v.49, p.254-257, 2010.
- KOBAYASHI, Daiki et al. The association between consuming bivalves, and acute gastroenteritis and norovirus in Tokyo, Japan. **Journal of Medical Virology**, v. 91, n. 6, p. 986-996, 2019.
- KOHN, M. A. et al. An outbreak of Norwalk virus gastroenteritis associated with eating raw oysters. Implications for maintaining safe oyster beds. **JAMA**, 1995
- KOOPMANS, M. et al. Foodborne viruses. **FEMS Microbiology Reviews**, v.100, p.107-114, 2002.
- KRONES, Elisabeth et al. Diarrhea in the Immunocompromised Patient. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 41(3), p. 686, 2012.
- KUKKULA, M. et al., Outbreak of Viral Gastroenteritis Due to Drinking Water Contaminated by Norwalk-like Viruses. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 180, Issue 6, p. 1771–1776, 1999.
- LECLAIR, Caitlin e MCCONNELL, Kelly. Rotavirus. **StatPearls**, 2023.
- LIAO, Yingyin et al. Global prevalence of norovirus in cases of acute gastroenteritis from 1997 to 2021: An updated systematic review and meta-analysis. **Microbial Pathogenesis**, v. 161, p. 105259, 2021.
- LODO, Kerryn et al. An outbreak of norovirus linked to oysters in Tasmania. **Communicable Diseases Intelligence**, 2014.

- LOUYA, Vivaldie Mikounou et al. Molecular characterization of norovirus infection responsible for acute diarrhea in Congolese hospitalized children under five years old in Brazzaville, Republic of Congo. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 88, p. 41-48, 2019.
- LOWMOUNG, Taruta et al. Distribution of naturally occurring norovirus genogroups I, II, and IV in oyster tissues. **Food and environmental virology**, v. 9, n. 4, p. 415-422, 2017.
- LOWTHER, J. A. et al. A one-year survey of norovirus in UK oysters collected at the point of sale. **Food and Environmental Virology**, v. 10, n. 3, p. 278-287, 2018.
- LU, Ying et al. The Rise in Norovirus-Related Acute Gastroenteritis During the Fight Against the COVID-19 Pandemic in Southern China. **Frontiers in public health**, v. 9, 2021.
- MACCANNELL, T. et al., Guideline for the Prevention and Control of Norovirus Gastroenteritis Outbreaks in Healthcare Settings. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Vol. 32, 2011.
- MANS, Janet. Norovirus infections and disease in lower-middle-and low-income countries, 1997–2018. **Viruses**, v. 11, n. 4, p. 341, 2019.
- MARA, Duncan. e SLEIGH, Andrew. Estimation of norovirus infection risks to consumers of wastewater-irrigated food crops eaten raw. **J Water Health**, 2010.
- MARSH et al. Epidemiology of Foodborne Norovirus Outbreaks – United States, 2009–2015. **Food Safety**, v. 6, 2018.
- MARSHALL, JA. et al. Incidence and characteristics of endemic Norwalk-like virus-associated gastroenteritis. **J Med Virol**, v. 69, 2003.
- MAUNULA, Leena; MIETTINEN, Ilkka T.; VON BONSDORFF, Carl-Henrik. Norovirus outbreaks from drinking water. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 11, p. 1716, 2005.
- MAYO, M. A summary of taxonomic changes recently approved by ICTV. **Arch Virol** v. 147:1655-63; 2002.
- MCINTOSH, E. David G. Healthcare-associated infections: potential for prevention through vaccination. **Therapeutic advances in vaccines and immunotherapy**, v. 6, n. 1, p. 19-27, 2018.
- MCLEOD et al. Depuration and Relaying: A Review on Potential Removal of Norovirus from Oysters. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 16, 2017.
- MEAD et al., Food-related illness and death in the United States. **Emerg Infect Dis**. v. 5, 1999.

MEDEIROS, L., Hillers, V., Kendall, P., Mason, A. Evaluation of food safety education for consumers. **Journal of Nutrition Education**, v. 33, 2001.

MEGHNATH, Kashmeera et al. Outbreaks of norovirus and acute gastroenteritis associated with British Columbia oysters, 2016–2017. **Food and environmental virology**, v. 11, n. 2, p. 138-148, 2019.

MENEZES, Fernando Gatti de et al. Surto de infecção por norovírus em instituição de longa permanência no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 410-413, Dec. 2010.

MIRANDA, R.C. e SCHAFFNER D. W. Virus risk in the food supply chain. **Current Opinion in Food Science**, v. 30, 2019.

MIURA, Fuminari; MATSUYAMA, Ryota; NISHIURA, Hiroshi. Estimating the asymptomatic ratio of norovirus infection during foodborne outbreaks with laboratory testing in Japan. **Journal of epidemiology**, p. JE20170040, 2018.

MORETRO, Trond et al. Consumer practices and prevalence of Campylobacter, Salmonella and norovirus in kitchens from six European countries. **International Journal of Food Microbiology**, v. 347, p. 10, 2021, 109172

MORILLO, SImone Guadagnucci; TLMENETSKY, Maria do Carmo Sampaio Tavares. Norovirus: an overview. **Revista Da Associação Médica Brasileira (English Edition)**, v. 57, n. 4, p. 453-458, 2011.

MUMPHREY, Shannon M. et al. Murine norovirus 1 infection is associated with histopathological changes in immunocompetent hosts, but clinical disease is prevented by STAT1-dependent interferon responses. **Journal of virology**, v. 81, n. 7, p. 3251-3263, 2007.

OLSEN, S. J. et al. Surveillance for foodborne-disease outbreaks—United States, 1993–1997. **MMWR CDC Surveill Summ**. v. 49(No.SS-1), 2000.

PATEL, MM. et al. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. **Emerg Infect Dis**, v. 14, 2008.

PALIT, Parag et al. Risk Factors for Norovirus Infections and Their Association with Childhood Growth: Findings from a Multi-Country Birth Cohort Study. **Viruses**, v. 14, n. 3, p. 647, 2022.

PARASHAR, U. et al. "Norwalk-like viruses". Public health consequences and outbreak management. **Europe PMC**, 2001.

PARRÓN, Ignacio et al. Outbreaks of Gastroenteritis Due to Norovirus in Schools and Summer Camps in Catalonia, 2017–2019. **Microbiology Spectrum**, p. e00119-22, 2022.

PAWLOWSKI, Sean W. et al. Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. **Gastroenterology**, v. 136, 2009.

POUILLOT, Regis et al. Risk Assessment of Norovirus Illness from Consumption of Raw Oysters in the United States and in Canada. **Risk Analysis**, v. 0, 2021.

QUEE, Franke A. et al. Community burden and transmission of acute gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in the Netherlands (RotaFam): a prospective household-based cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 598-606, 2020.

RAJAGOPALAN, Shobita e YOSHIKAWA, Thomas T. Norovirus Infections in Long-Term Care Facilities. **The American Geriatrics Society**, 2016.

RIBEIRO, LR. Et al. Hospitalization due to norovirus and genotypes of rotavirus in pediatric patients, state of Espírito Santo. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 103, 2008.

RIO GRANDE DO SUL. Alerta Epidemiológico – DVE/DVA/DVS/CIEVS. Atualização em 07/10/2021. Acesso em 10/02/2023.

ROBILOTTI, Elizabeth; DERESINSKI, Stan; PINSKY, Benjamin A. Norovirus. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 1, p. 134-164, 2015.

ROOS-WEIL, Damien et al. Impact of Norovirus/Sapovirus-Related Diarrhea in Renal Transplant Recipients Hospitalized for Diarrhea. **Clinical And Translational Research**, v. 92, 2011.

ROSSIGNOL JF, EL-GOHARY YM. Nitazoxanide in the treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Aliment Pharmacol Ther** v. 24, 2006.

RUPNIK, Agnieszka et al. Evaluation of Norovirus Reduction in Environmentally Contaminated Pacific Oysters During Laboratory Controlled and Commercial Depuration. **Food and Environmental Virology**, v. 13, n. 2, p. 229-240, 2021.

SANDMANN, Frank G. et al. Estimating the hospital burden of norovirus-associated gastroenteritis in England and its opportunity costs for nonadmitted patients. **Clinical infectious diseases**, v. 67, n. 5, p. 693-700, 2018.

SHEN, Weiwei et al. Molecular epidemiology of norovirus associated with acute gastroenteritis in Taizhou, China: A retrospective study. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 1, p. 34-39, 2020.

SIDDIQ, Danish et al. Norovirus gastroenteritis successfully treated with nitazoxanide. **Journal of Infection**, v. 63, p. 394-397, 2011.

SIMONS, Mark P. et al. Norovirus: new developments and implications for travelers' diarrhea. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, 2016.

SOMURA et al. Detection of norovirus in food samples collected during suspected food-handler-involved foodborne outbreaks in Tokyo. **Letters in Applied Microbiology**. v. 69, 2019.

SONEJI et al. Metronidazole for treatment of norovirus in pediatric transplant recipients. **Pediatric transplantation**, v 26, 2022.

SUN, Zhenlu et al. Detection and Genetic Correlation Analysis of Diarrhea Cases and Norovirus in Oysters in Yantai, China. **Frontiers in Public Health**, p. 1356, 2022.

SWITAJ, Timothy et al. Diagnosis and Management of Foodborne Illness. **American Family Physicians**, 2015.

THORNE, Lucy G.; GOODFELLOW, Ian G. Norovirus gene expression and replication. **Journal of General Virology**, v. 95, n. 2, p. 278-291, 2014.

TRAGESER, Jim; Foodborne Illness. **BioSupply Trends Quarterly**, 2005.

TRAN et al. Molecular epidemiology of noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: Global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants. **Journal of Clinical Virology**, v. 56, Issue 3, 2013.

TUNYAKITTAVEEWARD, Thamapan et al. Norovirus monitoring in oysters using two different extraction methods. **Food and environmental virology**, v. 11, n. 4, p. 374-382, 2019.

UEKI et al. Human norovirus disease burden of consuming crassostrea gigas oysters: a case-study from Japan. **Elsevier**, v. 121, 2021.

USHIJIMA et al. Norovirus and Foodborne Disease: A Review. **Food Safety**, v. 2, 2014.

VICTORIA, M. et al. Prevalence and molecular epidemiology of noroviruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Rio de Janeiro, Brazil, 2004. **Pediatr Infect Dis J.** v. 26, 2007.

VIEGAS, S. Alterações do estado de Saúde Associadas à Alimentação. Contaminação Microbiológica dos Alimentos. **Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Ministério da Saúde**, 2009.

VILLICAÑA et al. Environmental surveillance of norovirus and hepatitis A Virus in raw oysters at seafood retailers in Sinaloa, Mexico: Detection of GII.4 norovirus genotype. **Research Square**, 2019.

VINJÉ, Jan. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 2, p. 373-381, 2015.

YANG, Min et al. Contamination, bioaccumulation mechanism, detection, and control of human norovirus in bivalve shellfish: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-14, 2021.

YILMAZ, Neslihan; YÜKSEL, Selçuk. Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Norovirus Gastroenteritis: Case Report and Literature Review. **Nephron**, p. 1-5, 2022.

YU, Yongxin et al. Molecular Epidemiology of Oyster-Related Human Noroviruses and Their Global Genetic Diversity and Temporal-Geographical Distribution from 1983 to 2014. **Appl Environ Microbiol.** v. 81, 7615–7624, 2015.

WANG, Miao et al. Roles of M cells in infection and mucosal vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, 2014.

WANG, Anna et al. Epidemiological characteristics of asymptomatic Norovirus infection in a population from oyster (*Ostrea rivularis* Gould) farms in southern China. **Epidemiology & Infection**, v. 146, n. 15, p. 1955-1964, 2018.

WIDDOWSON, Marc-Alain et al. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991–2000. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 1, p. 95, 2005.

WILHELMI et al. Viruses causing gastroenteritis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 9, Issue 4, p. 247-262, 2003.

WU, Baolei et al. Source-associated gastroenteritis risk from swimming exposure to aging fecal pathogens. **Environmental Science & Technology**, v. 54, n. 2, p. 921-929, 2019.

ZAINAZOR, C. T. et al. The Scenario of Norovirus Contamination in Food and Food Handlers. **J Microbiol Biotechnol**, 2009.

Atividades desenvolvidas durante o período de mestrado (2021 a 2023)**• Publicações de artigo:**

- I. The FIEP Bulletin: Epidemiologia e controle de endemias, epidemias e pandemias - evidenciando a influenza. Autores: Thiago Christian da Silva; Jhonata Jankowitsch; Estélio Silva Barbosa. 2022.
- II. Editora Enterprising. (*Capítulo de livro: PESQUISAS CIENTÍFICAS INTEGRADAS Volume 1*): Hepatite: enfoque nas vacinas, prevenções e suas implicações. Autores: Thiago Christian da Silva; Jhonata Jankowitsch; Estélio Silva Barbosa. 2022.
- III. Editora Atena. (*Capítulo de livro: A MEDICINA VOLTADA À PROMOÇÃO DA SAÚDE E DO BEM-ESTAR Volume 2*): Aspectos sobre adenovírus: revisão e estudos. Autores: Benedito Rodrigues da Silva Neto; Thiago Christian da Silva; Jhonata Jankowitsch. 2023.
- IV. Editora Enterprising. (*Capítulo de livro: ESTUDOS AVANÇADOS INTERDISCIPLINARES Vol. 16*): Uma análise sobre o astrovírus. Autores: Thiago Christian da Silva, Ivan Brito Feitosa, Jhonata Jankowitsch. 2023.

ANEXOS:

Anexo 01: Publicação de Artigo

Publicado em: *Revista científica Cognitions*. 2022.

Doi: 10.38087/2595.8801.155

Norovírus e suas inferências nas gastroenterites**Autores**

Thiago Christian da Silva¹; Jhonata Jankowitsch²; Uanderson Pereira da Silva³.

1. Programa de Pós-Graduação Internacional Stricto Sensu em Gestão de Políticas Sociais e Epidemiologia - M.PSE.
2. Coorientação do Programa de Pós-Graduação Internacional Stricto Sensu em Gestão de Políticas Sociais e Epidemiologia - M.PSE.
3. Orientação do Programa de Pós-Graduação Internacional Stricto Sensu em Gestão de Políticas Sociais e Epidemiologia - M.PSE.

Corresponding author

T.C. da Silva,

Telephone: 55 + 41 98832-9792

E-mail: thiagobalzary@gmail.com

Address: Rua Lamenha Lins, 3152, Parolin, CEP: 80220-081, Curitiba,

Paraná, Brazil