Capítulo 14
DOI: 10.53934/20242-14

NOROVÍRUS: EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR E MEDIDAS PREVENTIVAS

Bianca Fioravanti Salvadori[1]; Fábio Hiroto Shimabukuro[2];

[1]Estudante do Curso de Vigilância Laboratorial em Saúde Pública – Núcleo de Ciências Biomédicas - CLR XI - IAL Sorocaba. E-mail: bi.salvadori.98@gmail.com
[2] Pesquisador Científico - Núcleo de Ciências Biomédicas - CLR XI - IAL Sorocaba.

Resumo: O norovírus (NoV) é considerado a principal causa não bacteriana de gastroenterite aguda em humanos, após a introdução da vacina contra o Rotavírus (RV) responsável por casos esporádicos e surtos em hospitais, creches, navios e asilos. A sua transmissão ocorre através do contato direto com infectados, alimentos e água contaminada, existindo hipóteses da transmissão zoonótica, porém ainda sem comprovação. No Brasil e a nível global, o principal genogrupo circulante de NoV é o GII, sendo o mais prevalente em surtos de gastroenterites. A existência de inúmeros genótipos e constante mutação do vírus dificulta o desenvolvimento de uma vacina confiável e eficaz. Com isso, atualmente as principais medidas profiláticas estão relacionadas com o diagnóstico rápido, isolamento e tratamento do infectado, controle da contaminação de alimentos, água, superfícies ambientais e fômites. Ensaios clínicos de possíveis vacinas contra o NoV estão em andamento, atualmente nas fases I e II.
Palavras–chave: DTA; Epidemiologia; Norovírus; Prevenção;

INTRODUÇÃO

A gastroenterite aguda (GEA) é um dos problemas de saúde mais comuns em todo o globo. Por muitos anos o RV foi considerado a principal causa de episódios diarréicos em crianças, por meio da implementação da vacina no plano de imunização infantil foi possível observar um declínio da incidência onde foi aplicado (PIRES et al., 2015).

O NoV se tornou a principal causa de GEA grave na infância em alguns países que instituíram a vacinação generalizada contra RV, como Finlândia, Estados Unidos e Brasil (HEMMING et al., 2013; PAYNE et al., 2013; SANTOS et al., 2017). Os NoV são considerados uma causa importante de GEA em todas as faixas etárias (SARMENTO et al., 2021) e a segunda causa mais frequente, depois do rotavírus (RV) em crianças menores de 5 anos de idade (PIRES et al., 2015). Gera um impacto significativo no bem-estar humano em termos de morbilidade, custos econômicos e mortalidade nos países em desenvolvimento (WHITE, 2014).

NoV foi citado como a principal causa mundial de doenças de transmissão hídrica e alimentar (YEARGIN; GIBSON, 2019). Estima-se que o GEA devido ao NoV cause 699 milhões de casos e 219.000 mortes em todo o mundo todos os anos (BARTSCH et al., 2016). A identificação do alimento como veículo transmissor é dificultada por conta das subnotificações dos casos, problemas na investigação de surtos e dos diferentes agentes etiológicos, que possuem rotas de transmissão alternativas (contato pessoa-pessoa, aerossóis produzidos durante o vômito e contato pessoas-animais; ambiental: água, solo e ar) (HAVELAAR et al., 2015), são um problema de saúde pública, pois ainda não existe um agente antiviral ou vacina disponível (FUMIAN et al., 2016).

A atualização de dados e conhecimentos sobre o NoV pode trazer informações importantes sobre a situação da doença. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão bibliográfica integrativa através do levantamento de dados em artigos científicos para tratar dos principais aspectos do NoV com ênfase na epidemiologia molecular e métodos de prevenção.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa de literatura científica foi realizada por consulta à base de dados PubMed, Scielo, Scopus e repositório ARCA (Fiocruz), empregando como palavras-chave: Norovirus; Epidemiology; Prevention; Zoonosis; Foodborne. Foram selecionados artigos publicados do período de 2013 a 2023, com foco nas informações sobre epidemiologia molecular e prevenção. A busca foi realizada entre julho e outubro de 2023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os NoV pertencem à família Caliciviridae e são vírus não envelopados, possuindo capsídeo, divididos em 10 genogrupos, sendo os GI, GII, GIV, GVIII e GIX caracterizados por serem mais patogênicos para humanos, subdivididos em 49 genótipos, o principal genótipo identificado em casos esporádicos é o GII.4, que apresentam novas variantes a cada 2-4 anos. Essa classificação foi estabelecida com base nas análises filogenéticas da ORF-2 de 164 sequências de NoV (CHHABRA et al., 2019). O material genético é constituído por RNA de fita simples, e sua replicação, dependente dos receptores da membrana celular do hospedeiro (PRADO; MIAGOSTOVICH, 2014).

Os NoV apresentam uma alta taxa de mutação e estão em constante evolução por alterações de nucleotídeos e recombinação do genoma. Cepas recombinantes de norovírus foram detectadas como causadoras de surtos de GEA em diversos países. A recombinação é uma das principais forças motrizes que moldam a evolução dos vírus, fornecendo um mecanismo para gerar vírus geneticamente novos e, portanto, a capacidade de escapar do sistema imunológico. No genoma NoV, um hotspot de recombinação está presente próximo à junção ORF1 / ORF2 e uma variedade de cepas recombinantes foram detectadas em todo o mundo (FUMIAN et al., 2016).

As infecções por NoV são autolimitantes em indivíduos saudáveis, mas estão associadas a complicações graves em indivíduos imunocomprometidos, idosos e crianças. Os principais sintomas são vômitos e diarreia que geralmente são de curta duração; pode gerar mialgias, arrepios e febre baixa (GREEN, 2014). Os sintomas geralmente começam 1 a 2 dias seguintes após o contato com o vírus permanecem durante 1 a 8 dias (LUZ; MIAGOSTOVICH, 2017). A gravidade dos sintomas pode variar com as cepas (BARCLAY et al., 2014).

A transmissão pode ocorrer diretamente através do contato com indivíduos infectados pela via fecal-oral ou a aerossóis infecciosos produzidos pelo vômito, ou indiretamente seja pela ingestão de alimentos e água contaminados (BARCLAY et al., 2014).Os modos de transmissão, a gravidade da doença e as pressões evolutivas influenciam o risco representado pelas infecções por NoV e podem variar entre as estirpes (DE GRAAF; VAN BEEK; KOOPMANS, 2016).

A transmissão alimentar é responsável por 10% dos surtos causados por GII.4, 27% por todos os outros genótipos únicos e 37% por misturas de GII.4 e outros (VERHOEF et al., 2015). Os alimentos mais sujeitos à contaminação por NoV são frutas, verduras, frutos do mar e alimentos prontos para consumo que não sofrem processamento adicional

(sanduíches, saladas de vegetais, produtos de confeitaria). Frutas e verduras, geralmente são consumidas cruas e passam por tratamentos sanitários industriais que não garantem a eliminação total do patógeno quando presente (LUZ; MIAGOSTOVICH, 2017).

Baseado nos estudos atuais, ainda não é possível afirmar que o NoV pode ser considerado uma zoonose, atualmente sendo considerada apenas uma hipótese. Atualmente, não existem estudos controlados de surtos durante os quais animais e humanos tenham sido amostrados simultaneamente. Porém existem evidências que o NoV seja uma zoonose, por meio da identificação do RNA do NoV humano diferentes espécies (cachorros, roedores, aves, suínos e gado) (VILLABRUNA; KOOPMANS; DE GRAAF, 2019).

A evidência de transmissão do NoV de animais para humanos é limitada, se baseia principalmente em análises sorológicas. Caso tais transmissões ocorram, elas provavelmente são eventos raros, difíceis de identificar por serem geralmente assintomáticas ou esporádicas. Para melhorar as chances de identificar a transmissão interespécies, seria necessário implementar uma vigilância mais específica, que incluísse amostras de animais e humanos que tenham contato próximo, de preferência durante surtos, utilizando métodos de detecção imparciais. Desvendar os reservatórios de NoV e transmissão interespécies auxiliará a entender a evolução e a origem desses vírus (VILLABRUNA; KOOPMANS; DE GRAAF, 2019).

Em um estudo de levantamento de dados sobre o panorama das DTHA no Brasil, entre os anos de 2009 e 2019, os vírus representaram 9% dos casos de surtos de DTHA, sendo 4% causado por NoV. Porém, a maior parte dos casos notificados não foi determinado o agente envolvido, considerando-se o agente ignorado, inconclusivo ou inconsistente. A não identificação do agente etiológico envolvido no surto está relacionada com a notificação tardia, coleta de amostras de água ou alimento em tempo inadequado, ou testes de laboratórios inconsistentes, impossibilitando o controle e prevenção dos casos (AMARAL et al., 2021)

A investigação dos surtos e estudos epidemiológicos são essenciais para garantir a saúde pública, destacando a importância de uma vigilância sistemática, apoiando a implementação de estratégias de prevenção e controle, bem como uma melhor compreensão da evolução molecular do NoV (DA SILVA RIBEIRO DE ANDRADE et al., 2018). O sequenciamento dos genes da polimerase e do capsídeo é uma ferramenta valiosa para uma compreensão adequada da epidemiologia e evolução do NoV (GONÇALVES BARREIRA et al., 2017). O contínuo surgimento de novas variantes do vírus enfatiza a necessidade de vigilância laboratorial ativa para NoV, incluindo epidemiologia molecular e estudos sobre a evolução do vírus (ANDRADE et al., 2017), e fornecem uma base para o desenvolvimento de vacinas (SIQUEIRA et al., 2017).

O genogrupo GII é o mais prevalente em surtos de gastroenterites a nível mundial, sendo responsável por mais de 90% dos casos clínicos de noroviroses relatados. Os NoV GII.4 acumulam mutações ao longo do tempo na sequência nucleotídica do gene que codifica a proteína VP1, o qual permite evasão da imunidade na população humana (PRADO; MIAGOSTOVICH, 2014).

Estudos realizados no Brasil nas regiões norte e nordeste (GONDIM et al., 2018; HERNANDEZ et al., 2018; PORTELA et al., 2021; SARMENTO et al., 2021; SIQUEIRA et al., 2017), e sul e sudeste (ANDRADE et al., 2017; DA SILVA RIBEIRO DE ANDRADE et al., 2018; FUMIAN et al., 2016; GONÇALVES BARREIRA et al., 2017) demostram o predomínio em casos esporádicos, surtos de adultos e crianças no GII e cepas recombinantes. Sendo raros os estudos que resultaram genótipo diferentes, porém foi identificado GIV no estado do Rio de Janeiro (FIORETTI et al., 2018) e o GI em amostras do estado do Pará (SIQUEIRA et al., 2017). GII.4 Sydney[P16], GII.2[P16], GII.4

Sydney[P31] e GII.6[P7] são genótipos recombinantes prevalentes no Brasil (SARMENTO et al., 2021).

O primeiro passo para controlar surtos de NoV é o diagnóstico laboratorial rápido, que direciona a implementação de práticas de intervenção e controle apropriadas, como protocolos de limpeza e desinfecção, isolamento, agrupamento de pacientes com base nos sintomas, exclusão de funcionários sintomáticos ou manipuladores de alimentos, e se necessário, até fechamento de estabelecimentos (BARCLAY et al., 2014). A redução da transmissão é consequência do controle da contaminação de alimentos, água, superfícies ambientais e fômites, assim como a aplicação de boas práticas de manipulação e higiene adequada de manipuladores de alimentos. Assim como, é necessário educar os consumidores sobre como prevenir, controlar e como a infecção por NoV é ocasionada (CATES et al., 2015). Nas creches e escolas é indicado práticas como lavagem das mãos para funcionários e crianças, isolamento e exclusão de crianças e funcionários doentes, troca de fraldas e limpeza ambiental (LEONE et al., 2016). Para evitar a contínua transmissão, pode ser necessário suspender as operações de estabelecimentos como navios de cruzeiro, resorts, acampamentos e restaurantes (LUZ; MIAGOSTOVICH, 2017).

Em junho de 2016, o Comitê Consultivo de Desenvolvimento de Produtos para Vacinas da Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou o NoV como uma doença prioritária para o desenvolvimento de vacinas (GIERSING et al., 2019). Atualmente, as vacinas contra NoV estão em ensaios clínicos (fases I e II), porém as vacinas candidatas enfrentam o desafio de uma definição pouco clara de imunidade de proteção cruzada entre os diferentes genótipos. Existe uma ampla diversidade genética e antigênica dos NoV com múltiplas variantes cocirculantes de vários genótipos. Além disso, a ausência de um sistema de cultura celular, de um modelo animal eficiente e de marcadores imunológicos confiáveis de proteção contra NoV para avaliação de vacinas dificulta ainda mais o processo de desenvolvimento (TAN, 2021). O surgimento de uma nova estirpe de GII.4 a cada 2–4 anos representa um problema no desenvolvimento de uma vacina. Este é um problema semelhante ao enfrentado pelo vírus Influenza e exigiria que a vacina evoluísse à medida que novas variantes surgissem. Uma vacina NoV ideal protegeria contra múltiplas variantes (WINDER; GOHAR; MUTHANA, 2022).

Os programas de vigilância epidemiológica e molecular integrada podem ajudar na tomada de decisões globais às políticas de implementação de vacinas. Além disso, como novos genótipos ou variantes podem surgir em qualquer parte do mundo e espalhar-se rapidamente, sendo necessários programas de vigilância contínua para acompanhar as tendências epidemiológicas e evolutivas das infecções por NoV (SARMENTO et al., 2021).

CONCLUSÕES

O NoV é a principal causa de GEA (não bacteriana) no Brasil e no mundo após a introdução da vacinação contra o RV, gerando um grande impacto no bem-estar e socioeconômico global. Existem hipóteses da sua transmissão zoonótica, porém para a comprovação seria necessário a realização de um estudo com uma vigilância mais específica, incluindo amostras de animais e humanos que tenham contato, a confirmação da transmissão interespécie auxiliaria no entendimento da evolução e origem do NoV Atualmente, existem estudos que comprovam a identificação do NoV humano em amostras de diferentes espécies.

No Brasil, o NoV representou 4% como agente etiológico de surtos de origem alimentar no período de 2009 a 2019, porém essa estimativa provavelmente é subestimada devido à subnotificação e não identificação do agente etiológico. Com relação à epidemiologia molecular do Brasil, o genogrupo prevalente é o GII, sendo o GII.4

Sydney[P16] predominante. O monitoramento dos casos de GEA causados por NoV é essencial para avaliar o impacto deste vírus na comunidade (casos esporádicos e surtos), bem como para o desenvolvimento e avaliação de medidas de controle, como vacinas. Em razão da evolução rápida e contínua desses vírus requer um sistema de vigilância ativo que identifique genótipos circulantes e prevalentes que possam auxiliar no estabelecimento de uma eventual vacina no país. A implementação de um sistema de vigilância epidemiológico, e de notificação além de uma rede integrada entre os estados e países, auxiliaria no conhecimento de diversas áreas do conhecimento da doença (variedade genética, sazonalidade, distribuição), auxiliando no desenvolvimento de medidas profiláticas.

Atualmente, a vacina de NoV está em desenvolvimento (ensaios clínicos fase I e II), com isso, as principais medidas preventivas estão relacionadas com o diagnóstico rápido, isolamento e tratamento do infectado, controle da contaminação de alimentos, água, superfícies ambientais e fômites.

REFERÊNCIAS

AMARAL, S. M. B. et al. Panorama dos surtos de doenças transmitidas por alimentos no brasil no período de 2009 a 2019. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, v. 2, n. 11, p. e211935, 17 dez. 2021.

ANDRADE, J. S. R. et al. Detection and molecular characterization of emergent GII.P17/GII.17 Norovirus in Brazil, 2015. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 51, p. 28–32, 1 jul. 2017.

BARCLAY, L. et al. **Infection control for norovirus**. **Clinical Microbiology and Infection**Blackwell Publishing Ltd, , 2014.

BARTSCH, S. M. et al. Global economic burden of norovirus gastroenteritis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, 1 abr. 2016.

CATES, S. C. et al. **Consumer education needed on norovirus prevention and control: Findings from a nationally representative survey of U.S. adults**. **Journal of Food Protection**International Association for Food Protection, , 1 mar. 2015.

CHHABRA, P. et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. **Journal of General Virology**, v. 100, n. 10, p. 1393–1406, 2019.

DA SILVA RIBEIRO DE ANDRADE, J. et al. Norovirus GII.17 Associated with a Foodborne Acute Gastroenteritis Outbreak in Brazil, 2016. **Food and Environmental Virology**, v. 10, n. 2, p. 212–216, 1 jun. 2018.

DE GRAAF, M.; VAN BEEK, J.; KOOPMANS, M. P. G. **Human norovirus transmission and evolution in a changing world**. **Nature Reviews Microbiology**Nature Publishing Group, , 14 jun. 2016.

FIORETTI, J. M. et al. Surveillance of Noroviruses in Rio De Janeiro, Brazil: Occurrence of New GIV Genotype in Clinical and Wastewater Samples. **Food and Environmental Virology**, v. 10, n. 1, p. 1–6, 1 mar. 2018.

FUMIAN, T. M. et al. Norovirus recombinant strains isolated from gastroenteritis outbreaks in southern Brazil, 2004-2011. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, 1 abr. 2016.

GIERSING, B. K. et al. **Report from the World Health Organization's third Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting, Geneva, 8–10th June 2016**. Vaccine. **Anais**...Elsevier Ltd, 28 nov. 2019.

GONÇALVES BARREIRA, D. M. P. et al. Detection and molecular characterization of the novel recombinant norovirus GII.P16-GII.4 Sydney in southeastern Brazil in 2016. **PLoS ONE**, v. 12, n. 12, 1 dez. 2017.

GONDIM, R. D. G. et al. Genetic Diversity of Norovirus Infections, Coinfections, and Undernutrition in Children From Brazilian Semiarid Region. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 67, n. 6, p. e117–e122, 1 dez. 2018.
GREEN, K. Y. **Norovirus infection in immunocompromised hosts**. **Clinical Microbiology and Infection**Blackwell Publishing Ltd, , 2014.
HEMMING, M. et al. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. **European Journal of Pediatrics**, v. 172, n. 6, p. 739–746, jun. 2013.
HERNANDEZ, J. M. et al. Molecular epidemiology and temporal evolution of norovirus associated with acute gastroenteritis in Amazonas state, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 2 abr. 2018.
LEONE, C. M. et al. **A Review of State Licensing Regulations to Determine Alignment with Best Practices to Prevent Human Norovirus Infections in Child-Care CentersPublic Health Reports**. [s.l] 2016.
LUZ, I. D. S.; MIAGOSTOVICH, M. P. Norovírus em alimentos. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 5, n. 3, p. 100, 31 ago. 2017.
PAYNE, D. C. et al. Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 12, p. 1121–1130, 21 mar. 2013.
PIRES, S. M. et al. Aetiology-specific estimates of the global and regional incidence and mortality of diarrhoeal diseases commonly transmitted through food. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, 1 dez. 2015.
PORTELA, A. C. R. et al. Retrospective molecular analysis of norovirus recombinant strains in the amazon region, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 96, 1 dez. 2021.
PRADO, T.; MIAGOSTOVICH, M. P. **Environmental virology and sanitation in Brazil: A narrative review**. **Cadernos de Saude Publica**Fundacao Oswaldo Cruz, , 1 jul. 2014.
SANTOS, V. S. et al. Acute norovirus gastroenteritis in children in a highly rotavirus-vaccinated population in Northeast Brazil. **Journal of Clinical Virology**, v. 88, p. 33–38, 1 mar. 2017.
SARMENTO, S. K. et al. Virological and epidemiological features of norovirus infections in brazil, 2017–2018. **Viruses**, v. 13, n. 9, 1 set. 2021.
SIQUEIRA, J. A. M. et al. Genotype diversity and molecular evolution of noroviruses: A 30-year (1982-2011) comprehensive study with children from Northern Brazil. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, 1 jun. 2017.
TAN, M. **Norovirus vaccines: Current clinical development and challenges**. **Pathogens**MDPI, , 1 dez. 2021.
VERHOEF, L. et al. Norovirus genotype profiles associated with foodborne transmission, 1999–2012. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 592–599, 2015.
VILLABRUNA, N.; KOOPMANS, M. P. G.; DE GRAAF, M. **Animals as reservoir for human norovirus**. **Viruses**MDPI AG, , 1 maio 2019.
WHITE, P. A. **Evolution of norovirus**. **Clinical Microbiology and Infection**Blackwell Publishing Ltd, , 2014.
WINDER, N.; GOHAR, S.; MUTHANA, M. **Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures**. **Viruses**MDPI, , 1 dez. 2022.
YEARGIN, T.; GIBSON, K. E. **Key characteristics of foods with an elevated risk for viral enteropathogen contamination**. **Journal of Applied Microbiology**Blackwell Publishing Ltd, , 1 abr. 2019.



