



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PREVALÊNCIA MUNDIAL DE NOROVÍRUS EM CRIANÇAS COM
GASTROENTERITE AGUDA ENTRE 2006 E 2015: Revisão Sistemática e Meta-
análise

CARLOS HENRIQUE FRANCO OLIVEIRA

Aracaju/SE

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PREVALÊNCIA MUNDIAL DE NOROVÍRUS EM CRIANÇAS COM
GASTROENTERITE AGUDA ENTRE 2006 E 2015: Revisão Sistemática e Meta-
análise

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Aluno: Carlos Henrique Franco Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Aracaju/SE

2018

**PREVALÊNCIA MUNDIAL DE NOROVÍRUS EM CRIANÇAS COM
GASTROENTERITE AGUDA ENTRE 2006 E 2015: Revisão Sistemática e Meta-
análise**

Monografia apresentada à Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à conclusão da
graduação de Medicina do Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde.

Autor: Carlos Henrique Franco Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Examinador: Prof. MSc. Osvaldo Alves de Menezes Neto

**PREVALÊNCIA MUNDIAL DE NOROVÍRUS EM CRIANÇAS COM
GASTROENTERITE AGUDA ENTRE 2006 E 2015: Revisão Sistemática e Meta-
análise**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre se fazer presente em minha vida, me abençoando e me guiando pelo meu caminho.

À mainha, pela sua grande dedicação durante meu crescimento, me ensinando os valores ideais de vida e por sempre me apontar a direção dos estudos. À minha irmã, Lívia, por ser uma eterna companheira e por ajustar minhas falhas, principalmente durante o desenvolvimento deste trabalho. Obrigado! Amo vocês sem acabar nunca.

Aos meus avós, vovô Délio e vovó Teca, por serem o maior exemplo de amor que poderia existir e por ensinarem o valor disso à família. Aos meus tios, por serem modelo a ser seguido e por todo suporte dado através de seus conhecimentos durante a minha trajetória acadêmica. Aos meus primos, pelos momentos que aproveitamos juntos, principalmente aos domingos na casa de vovó. Sou muito grato por ter todos vocês na minha família. Amo vocês!

Agradeço bastante ao Prof. Dr. Ricardo Gurgel, não apenas pela orientação que recebi para a realização deste trabalho, mas também por ter me apresentado o mundo científico da Medicina no começo da faculdade. Fazer esse curso exige a busca por atualizações e devo a você parte da minha curiosidade por novas publicações. Exemplo de médico, de pesquisador e, sem dúvidas, o tempo que tive ao seu lado durante esses anos teve um impacto positivo na minha formação acadêmica. Obrigado, professor!

Agradeço também a Hiram, Victor e Paulo, pelo papel fundamental que tiveram durante a extração e análise dos dados deste artigo. Sem vocês o projeto teria sido mais pesado.

Aos meus amigos, por todos as horas de descontração que tivemos, pelas alegrias somadas e angústias divididas. Tendo vocês comigo, sei que os momentos árdusos se tornarão mais leves. Obrigado por tudo!

"Tu julgarás a ti mesmo – respondeu-lhe o rei. – É o mais difícil. É bem mais difícil julgar a ti mesmo que julgar os outros. Se consegues fazer um bom julgamento de ti, és um verdadeiro sábio".
(Antoine de Saint-Exupéry em *O Pequeno Príncipe*)

RESUMO

A gastroenterite aguda é uma das principais causas de morbimortalidade em crianças menores de 5 anos de idade, sendo seu principal agente etiológico o Rotavírus. Em 2006, duas vacinas contra tal patógeno foram licenciadas, a Rotarix e a Rotateq, contribuindo com a redução de número de casos de diarreia, bem como admissões hospitalares e óbitos. Contudo, após a introdução dessas vacinas nos programas de imunização nacional, houve uma mudança no perfil epidemiológico da gastroenterite aguda de tal forma que a prevalência do Rotavírus diminuiu significativamente, mas surgiram novos microrganismos como grandes causadores de doença, como o Norovírus. O Norovírus é tipicamente descrito como causa de surtos de diarreia em locais fechados, principalmente acampamentos militares e navios de cruzeiros, porém passou a ter um papel importante nos casos esporádicos nos últimos anos, contribuindo com grandes gastos em Saúde Pública, além de absenteísmo no trabalho. Devido à sua capacidade de infectar e provocar doença em todas as faixas etárias, muitos estudos disponibilizam seus resultados de prevalência e morbimortalidade com base em grupos gerais de todas as idades, dificultando a análise objetiva de populações específicas, como a pediátrica. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência mundial de Norovírus em crianças menores de 5 anos num período de 10 anos após a introdução da vacina contra Rotavírus. Nós buscamos por artigos de casos de gastroenterite aguda por Norovírus em crianças menores de 5 anos de idade nos bancos de dados MEDLINE, SCOPUS e LILACS, publicados entre 1º de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2016. Incluímos estudos que: (1) foram conduzidos entre 2006 e 2015; (2) foram publicados em Inglês, Português ou Espanhol (3) foram conduzidos continuamente por pelo menos 1 ano; (4) especificaram o local de estudo; (5) incluíram crianças menores de 5 anos com gastroenterite aguda; (6) usaram PCR como método de detecção de Norovírus. Os dados extraídos foram divididos em 3 períodos: 2006 – 2008, 2009 – 2011 e 2012 – 2015. Um total de 64 artigos foram incluídos na meta-análise. De 41 671 crianças com diarreia, 18.3% foram devido a Norovírus entre 2006 e 2015. Entre 2006 e 2008, a prevalência geral foi de 18.4% (95% CI, 15.2– 22.1; $I^2 = 95.1\%$), sendo a mais alta na Europa (34.5%; 95% CI, 20.8 – 51.5); entre 2009 e 2011, observamos uma prevalência de 19.2% (95% CI, 16.4 – 22.5; $I^2 = 96.2\%$), com a maioria dos casos na América (22.2%; 95% CI, 17.0 – 28.4); já entre 2012 e 2015, a prevalência de Norovírus foi de 18.9% (95% CI, 13.1 – 26.5; $I^2 = 97.7\%$), sendo a maior taxa encontrada na Ásia (19.6%; 95% CI, 11.6 – 31.1). Apesar dos aumentos e reduções de prevalência de Norovírus encontrados nos continentes, a prevalência geral se manteve estável ao longo dos anos. Nossos resultados mostram a prevalência mundial de Norovírus de

forma específica na população pediátrica e podem ser usados como estimativas de impacto da doença com o objetivo de desenvolver medidas de prevenção no futuro.

Palavras-chave: Gastroenterite aguda; diarreia; Norovírus; vírus Norwalk; infecção por Caliciviridae; prevalência.

ABSTRACT

Acute gastroenteritis is a leading cause of morbimortality in children under 5 years of age and mainly caused by Rotavirus. Rotavirus vaccines (Rotarix and Rotateq) licensed in 2006 decreased the cases of diarrhea as well as hospitalizations and death. However, after vaccine introduction in national immunization programs, studies showed an epidemiological change in diarrhea, being reported less cases of gastroenteritis due to Rotavirus and more cases of new pathogens, such as Norovirus. Norovirus is typically described as cause of outbreaks in small community settings like military camps and cruise ships but it has been playing an important role in sporadic diarrhea cases in the last years, resulting in direct public health costs and work absence. Once Norovirus can cause disease in all age groups, many studies have results of prevalence and morbimortality among general populations, so it is difficult to assess their findings in specific populations, such as the pediatrics. Therefore, in order to understand Norovirus trends in children, this study aims to evaluate the global Norovirus prevalence among infants under 5 years during a 10-year period after Rotavirus vaccine introduction. We searched for studies of AGE cases due to Norovirus among children younger than 5 years of age on MEDLINE, SCOPUS and LILACS databases from January 1st, 2006, to December 31st, 2016. We included studies that: (1) were conducted between 2006 and 2015; (2) were published in English, Portuguese or Spanish; (3) were conducted continuously for at least 1 year; (4) specified the location; (5) included children under 5 years with signs or symptoms of AGE; (6) used PCR as Norovirus detection method. Data on Norovirus prevalence were extracted and divided into three periods: 2006-2008, 2009-2011 and 2012-2015. Estimates of Norovirus prevalence were calculated using logit transformation. A total of 64 articles were included in the meta-analysis. Out of 41 671 children presenting with AGE symptoms, 18.3% were due to Norovirus through 2006-2015. From 2006 to 2008, the overall prevalence was 18.4% (95% CI, 15.2– 22.1; $I^2 = 95.1\%$) and the highest was observed in Europe (34.5%; 95% CI, 20.8 – 51.5); from 2009 to 2011, overall prevalence was 19.2% (95% CI, 16.4 – 22.5; $I^2 = 96.2\%$) and most cases were found in America (22.2%; 95% CI, 17.0 – 28.4); from 2012 to 2015, overall Norovirus prevalence was 18.9% (95% CI, 13.1 – 26.5; $I^2 = 97.7\%$) and the highest prevalence was observed in Asia (19.6%; 95% CI, 11.6 – 31.1). Although it was observed an increasing and decreasing trends of Norovirus prevalence in different regions, the overall prevalence remained stable through the years. Our results show the global Norovirus prevalence in

pediatric in populations. They represent the impact of this burden disease which highlights the need of new preventive strategies.

Keywords: Acute gastroenteritis; diarrhea; Norovirus; Norwalk-virus; Caliciviridae infection; prevalence.

LISTA DE SIGLAS

AGE – Acute gastroenteritis

AMPc - Adenosina Monofosfato Cíclico

CI – Confidence Interval

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPEC - *Escherichia coli* enteropatogênica

ETEC - *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC)

GEA - Gastroenterite Aguda

GI – Genogroup I

GII – Genogroup II

GII.4 – Genotype II.4

GIV – Genogroup IV

GMPC - Guanosina Monofosfato Cíclico

IV – Intra-venosa

KCl – Cloreto de potássio

LILACS – Latin American and Caribbean Health Sciences Literature

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MS – Ministério da Saúde

NoV - Norovírus

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORF – Open Reading Frame

PCR - Polymerase Chain Reaction

RL – Ringer Lactato

RNA – Ribonucleic acid

RoV – Rotavírus

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria

SF – Soro Fisiológico

SG – Soro Glicosado

SHU - Síndrome Hemolítico-Urêmica

SRO – Soro de Reidratação Oral

VP1 – Viral Protein 1

VP2 – Viral Protein 2

LISTA DE TABELAS

S1 Table. Search strategy.....	48
S2 Table. Global Norovirus prevalence among children < 5 years old.....	49

LISTA DE FIGURAS

Fig 1. Flow diagram of study selection.....	52
Fig 2. Norovirus prevalence from 2006 to 2008.....	53
Fig 3. Norovirus prevalence from 2009 to 2011.....	54
Fig 4. Norovirus prevalence from 2012 to 2015.....	55

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE SIGLAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
I- REVISÃO DE LITERATURA	1
1 GASTROENTERITE AGUDA	1
1.1 Etiologia.....	1
1.2 Transmissão e Fisiopatologia.....	2
1.2.1 Diarreia osmótica.....	2
1.2.2 Diarreia secretora.....	3
1.2.3 Diarreia inflamatória.....	3
1.2.4 Alteração da motilidade.....	3
1.2.5 Complicação.....	3
1.3 Diagnóstico.....	4
1.4 Tratamento.....	5
1.4.1 Soro de Reidratação Oral (SRO).....	5
1.4.2 Zinco.....	5
1.4.3 Antibióticos.....	5
1.4.4 Probióticos.....	5
1.4.5 Outras medicações.....	6
1.4.6 Planos de hidratação.....	6
1.4.6.1 Plano A.....	6
1.4.6.2 Plano B.....	7
1.4.6.3 Plano C.....	7
1.5 Prevenção.....	7
2 NOROVÍRUS	8
1.6 Epidemiologia e Transmissão.....	9
1.7 Clínica.....	10
1.7.1 Métodos de detecção.....	10
1.8 Prevenção.....	10

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	12
II- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	19
1 PLOS ONE: JOURNAL INFORMATION	19
2 SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES	19
3 STYLE AND FORMAT	19
3.1 File format.....	20
3.2 Length.....	20
3.3 Font.....	20
3.4 Headings	20
3.5 Layout and spacing	20
3.6 Page and line numbers	20
3.7 Footnotes.....	20
3.8 Language.....	20
3.9 Abbreviations.....	21
3.10 Reference style.....	21
3.11 Equations.....	21
3.12 Nomenclature.....	21
4 MANUSCRIPT ORGANIZATION.....	24
III- ARTIGO ORIGINAL	26
ABSTRACT	27
INTRODUCTION	28
METHODS	29
RESULTS	31
DISCUSSION	33
REFERENCES	36
SUPPORTING INFORMATION	47
TABLES AND FIGURES	48

I- REVISÃO DE LITERATURA

1 GASTROENTERITE AGUDA

A gastroenterite aguda (GEA) é definida como pelo menos três episódios de eliminação anormal de fezes amolecidas ou aquosas num período de 24 horas e ter uma duração de, no máximo, 14 dias (WHO, 2005b). Nessa situação, a consistência tem importância maior que a frequência, então, ainda que haja mais de 3 dejeções em 1 dia, se as fezes forem bem formadas, isso não será considerado diarreia. Da mesma forma, os bebês que estão sendo amamentados comumente apresentam dejeções amolecidas, mas essa ocasião também não caracteriza uma gastroenterite, já que as fezes podem se tornar pastosas por causa do leite materno.

Apesar de ter havido uma redução na morbimortalidade da GEA em crianças menores de 5 anos nas últimas décadas (Bern, Martines, de Zoysa, & Glass, 1992; Kosek, Bern, & Guerrant, 2003; Snyder & Merson, 1982), ela ainda é uma das principais causas de morte nessa faixa etária, correspondendo por cerca de 526.000 mortes e ocupando a 4ª posição em 2015 (Liu et al., 2016). Estima-se que, a cada ano, uma criança menor de 3 anos de idade apresente até 3 episódios de diarreia aguda e que haja um total de 1,7 bilhão de casos de GEA no mundo (Fischer Walker et al., 2013). O Brasil segue a tendência mundial de queda da participação da diarreia como causa de morte. Em 2005, foram registrados 123.647 internações e 2.274 óbitos em crianças menores de 5 anos por GEA. Já em 2016, o número de internações e óbitos foram de 59.457 e 597, respectivamente. A região Nordeste concentra os maiores índices do País (DATASUS, 2018). Em Sergipe também não é diferente: houve uma significativa redução na morbimortalidade por GEA, havendo 748 hospitalizações em 2012, que resultaram em 18 óbitos (Gurgel et al., 2009; Gurgel et al., 2014).

1.1 Etiologia

A gastroenterite aguda pode ter causas infecciosas ou não-infecciosas, contudo as primeiras merecem destaque por sua prevalência e impacto na pediatria. Uma revisão sistemática publicada em 2013 mostrou que os principais agentes responsáveis pela diarreia aguda no mundo em crianças menores de 5 anos são os vírus, seguidos pelas bactérias e por último, os parasitas (Lanata et al., 2013). Esse mesmo estudo ainda mostrou que o Rotavírus (RoV) era o agente mais encontrado nas fezes de crianças hospitalizadas por GEA. Outros patógenos virais encontrados foram: Calicivírus, Astrovírus e Adenovírus. Os Norovírus

(NoV), um tipo de Calicivírus, são os principais agentes dos surtos de diarreia aguda, ocorrem em qualquer faixa etária e serão detalhados mais adiante.

Os agentes bacterianos mais comumente encontrados são, em ordem decrescente: *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC), *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC), *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, *Salmonella spp* e *Vibrio cholerae* (Lanata et al., 2013). Uma característica importante do *Campylobacter spp* é que ele está associado à Síndrome de Guillain-Barré (Butzler, 2004). A *Salmonella spp* e a *Shigella spp* podem provocar uma diarreia sanguinolenta (disenteria) (Schlioma Zaterka, 2016). A *Shigella spp* ainda pode ser responsável por causar uma Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) (Campos Júnior & Burns, 2017).

Os agentes parasitários mais envolvidos na GEA são *Cryptosporidium spp*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* (Lanata et al., 2013).

Tanto as bactérias, quanto os parasitas são mais encontrados nos países em desenvolvimento e têm pico de incidência nas estações de chuva e calor (Campos Júnior & Burns, 2017).

As diarreias não-infecciosas geralmente duram mais do que 14 dias e são secundárias a diversas etiologias, dentre elas: doença inflamatória intestinal, gastrinoma, doença de Behçet, medicamentos (ex: colchicina, inibidores da tirosino-quinase, etc.) (Schlioma Zaterka, 2016).

1.2 Transmissão e Fisiopatologia

A transmissão da maioria dos agentes etiológicos da diarreia aguda é fecal-oral, seja por água ou alimentos contaminados ou através das mãos sem higienização. Para que um patógeno consiga provocar uma gastroenterite, ele precisa, uma vez localizado no intestino, vencer a barreira de defesa do trato gastrointestinal, composta por pH gástrico ácido, sistema imune entérico, fatores antimicrobianos, mucina presente na camada de muco que reveste os enterócitos, flora bacteriana intestinal e peristaltismo. Para isso, ele adere à superfície da parede entérica, produz enterotoxina e citocinas e acaba lesando a mucosa intestinal e provocando a diarreia. Ela poder determinada a partir de 4 mecanismos: osmótica, secretora, inflamatória e por alteração da motilidade (Campos Júnior & Burns, 2017).

1.2.1 Diarreia osmótica

É mais comum nas causas virais e caracterizada por infecção e destruição dos enterócitos, o que leva a uma redução de dissacaridases, como a lactase. Dessa forma, haverá uma menor absorção dos carboidratos da dieta, principalmente a lactose, provocando um aumento na osmolaridade do conteúdo luminal. Assim, água e eletrólitos passarão para a

cavidade intestinal na tentativa de reestabelecer o equilíbrio osmótico. Por isso, obviamente esse mecanismo resulta numa diarreia líquida, volumosa, muitas vezes com caráter explosivo e com grande capacidade de provocar desidratação e/ou um distúrbio hidroeletrólítico (Campos Júnior & Burns, 2017).

1.2.2 Diarreia secretora

É resultado da ação de enterotoxinas, principalmente da ETEC e do *Vibrio cholerae*, que estimulam mediadores da secreção como Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc), Guanosina Monofosfato Cíclico (GMPc) e cálcio iônico, provocando redução da absorção de água e íons e secreção ativa pelos enterócitos. Ela é marcada por rápida perda de grande volume de água e eletrólitos (Campos Júnior & Burns, 2017).

1.2.3 Diarreia inflamatória

Esse tipo de diarreia ocorre quando um microorganismo invade a parede intestinal e provoca resposta inflamatória local ou sistêmica, dependendo da sua virulência. Quanto maior for a invasão, piores serão os sintomas e mais órgãos à distância podem ser lesados. Ela é caracterizada pela presença de sangue nas fezes, ou seja, é uma diarreia disentérica. Representantes deste mecanismo são a *Shigella spp* e a *Salmonella spp* (Campos Júnior & Burns, 2017; Schlioma Zaterka, 2016).

1.2.4 Alteração da motilidade

Não tem muito papel nos casos de diarreia infecciosa, assumindo uma importância maior em situações específicas como: Hipertireoidismo, Síndrome do Intestino Irritável, etc (Schlioma Zaterka, 2016).

1.2.5 Complicação

A perda excessiva de água e eletrólitos pelas fezes causa hipovolemia, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos, podendo levar ao choque hipovolêmico e até à morte. Assim, não há dúvidas de que a principal complicação de uma gastroenterite aguda é a desidratação, que, se não houver reposição do que foi perdido, pode representar uma grande ameaça à vida da criança. Esse risco ainda é maior naquelas mais novas, sobretudo as menores de 1 ano de vida (Campos Júnior & Burns, 2017). Além disso, as crianças que geralmente acabam morrendo também por diarreia são aquelas mal nutridas (WHO, 2005b).

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de gastroenterite aguda é eminentemente clínico, com base nas suas definições (Campos Júnior & Burns, 2017; Rodrigues, 2017; WHO, 2005b). As características das fezes, o número de evacuações por dia, tempo de duração, dentre outras informações clínicas, podem nortear o provável agente etiológico, não sendo necessário investir em exames complementares para determinar a etiologia (Rodrigues, 2017).

Infecções por Rotavírus costumam cursar com febre alta ($> 38^{\circ}\text{C}$), alta frequência de dejeções ($>7/\text{dia}$), maior tempo de duração e com severidade maior, enquanto que Norovírus provocam maior número de vômitos; já as bactérias provocam diarreia com pouca quantidade de fezes em cada dejeção, apresentam evacuações sanguinolentas e febre alta (Wiegering et al., 2011).

Contudo, apesar de a gastroenterite aguda ser geralmente autolimitada, em casos graves que exijam hospitalização ou que a criança apresente uma condição crônica (ex: câncer), a investigação microbiológica deve ser feita (Alfredo Guarino et al., 2014). Nessas situações ainda, devem ser solicitados hemograma completo, eletrólitos, ureia e creatinina para avaliação de anemia e contagem de leucócitos, distúrbios hidroeletrólíticos e função renal, respectivamente (Campos Júnior & Burns, 2017).

Na amostra de fezes, podem ser solicitados elementos anormais, coprocultura, ELISA para algum agente específico ou até mesmo PCR (Campos Júnior & Burns, 2017).

Contudo, a principal etapa na abordagem de uma criança que se apresenta com um quadro de gastroenterite aguda é a avaliação do grau de desidratação, já que esta é a maior ameaça à vida. Diversas escalas já foram desenvolvidas para esse objetivo e são usadas em diferentes protocolos de diarreia aguda (Farthing et al., 2013; Alfredo Guarino et al., 2014) (WHO, 2005a). Apesar de a escala de desidratação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) não ter mostrado uma boa acurácia em alguns trabalhos (Jauregui et al., 2014; Levine et al., 2013; Pringle et al., 2011) e não ter sido tão confiável quanto outra desenvolvida recentemente (Levine et al., 2016, 2015), ela ainda é adotada pela Ministério da Saúde (MS) e recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (Ministério da Saúde, 2017; Rodrigues, 2017).

A escala da OMS utiliza as seguintes variáveis para a avaliação do grau de desidratação: estado geral, olhos, lágrimas, sede, sinal da prega e pulso. A partir desses sinais, a criança pode ser classificada como sem desidratação, com desidratação e com desidratação grave. Esta avaliação é fundamental para estabelecer a melhor conduta terapêutica no momento da hidratação.

1.4 Tratamento

1.4.1 Soro de Reidratação Oral (SRO)

A Terapia de Reposição Oral representou uma das táticas que mais salvou vida, já que ela tem grande eficácia na prevenção e tratamento da desidratação (UNICEF/WHO, 2009; WHO, 2013). O SRO preconizado atualmente pela OMS é o hiposmolar (75 mOsm/L de sódio e 75 mOsm/L de glicose), pois diminui os vômitos, volume e duração da diarreia e o risco de hipernatremia (WHO, 2005b).

1.4.2 Zinco

O zinco desempenha um papel fundamental no Sistema Imune e a sua deficiência pode deixar o indivíduo propenso a infecções (Cousins et al., 2003; Shankar & Prasad, 1998). Assim, diversos trabalhos já mostraram o seu benefício no manejo da diarreia aguda, reduzindo a duração e a gravidade (Al-Sonboli, Gurgel, Shenkin, Hart, & Cuevas, 2003; Bhutta et al., 2000; Galvao et al., 2013; Lukacik, Thomas, & Aranda, 2008). De acordo com a OMS e o MS, ele deve ser oferecido nos casos de gastroenterite aguda em crianças (Ministério da Saúde, 2017; WHO, 2005b).

1.4.3 Antibióticos

Segundo a SBP, os antibióticos estão indicados nos casos de disenteria, cólera, infecção comprovada por protozoário, imunossuprimidos, e em pacientes com anemia falciforme, próteses ou que se apresentem com sepse (Rodrigues, 2017).

O MS determina o uso de Ciprofloxacino como primeira opção em casos de fezes com sangue, considerando a possibilidade de infecção por *Shigella*. Outra opção disponível é o Ceftriaxone (Ministério da Saúde, 2017). A SBP recomenda ainda como droga de segunda escolha a Azitromicina (Rodrigues, 2017), mesmo não havendo estudos mostrando a sensibilidade das cepas brasileiras a ela (Marina H. C. Carrari, Soraia Tahan, 2012).

1.4.4 Probióticos

Os probióticos são microorganismos vivos que interagem com a flora intestinal quando ingeridos, podendo ser usados no tratamento e prevenção da gastroenterite aguda. A OMS e o MS não fazem referência a esses agentes (Ministério da Saúde, 2017; WHO, 2005b), porém,

alguns agentes (ex: *Saccharomyces boulardii*) mostraram ter algum benefício em certos tipos de diarreia (A Guarino & Guandalini, 2015; Hempel et al., 2012; McFarland, 2007; Szajewska et al., 2014).

1.4.5 Outras medicações

Os anti-eméticos são frequentemente proibidos no manejo da gastroenterite aguda em crianças, já que os vômitos tendem a desaparecer com hidratação, de acordo com a OMS (WHO, 2005b). Contudo, algumas diretrizes recomendam o uso da ondansetrona em situações específicas (Alfredo Guarino et al., 2014; Gutiérrez-Castrellón, Salazar-Lindo, & Allué, 2014).

A Racecadotril é um inibidor da encefalinase, que é uma enzima que degrada a encefalina, cuja ação está relacionada à excreção de água e eletrólitos no intestino. Ela tem sido apontada por revisões sistemáticas e meta-análises como sendo uma droga que diminui o tempo de duração da diarreia aguda e pode ser usada com segurança em crianças (Eberlin, Chen, Mueck, & Däbritz, 2018; Gordon & Akobeng, 2016).

1.4.6 Planos de hidratação

O manejo da gastroenterite aguda adotado pelo Ministério da Saúde é o mesmo preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, que tem semelhanças com a linha de tratamento da Organização Mundial de Saúde, e baseia-se em 3 diferentes planos de acordo com o grau de desidratação da criança (Campos Júnior & Burns, 2017; Ministério da Saúde, 2017; WHO, 2005b):

1.4.6.1 Plano A

O plano A é indicado para as crianças que estão hidratadas com o objetivo de justamente evitar a desidratação. Ele pode ser feito em domicílio e consiste em oferecer líquidos caseiros ou SRO após cada evacuação. A quantidade de líquido ofertada deve ser de 50 – 100 ml para crianças menores de 1 ano; 100 – 200 ml para crianças de 1 a 10 anos; e a quantidade que o paciente aceitar para maiores de 10 anos.

Deve-se manter a alimentação habitual da criança de acordo com a sua faixa etária a fim de prevenir uma desnutrição.

Recomenda-se administrar zinco numa dose de 10 mg/dia por 10 a 14 dias para crianças de até 6 meses; e 20 mg/dia por 10 a 14 dias para maiores de 6 meses.

1.4.6.2 Plano B

O plano B tem o objetivo de tratar a desidratação e deve ser feito numa Unidade de Saúde. A terapia para reidratação deve ser feita com a SRO até que desapareçam os sinais de desidratação. Apenas como orientação inicial, a criança deve receber 50 – 100 ml/kg num período de 4 – 6 horas. Durante esta etapa, ela deve ser continuamente reavaliada a fim de checar o status de hidratação. Se ela estiver hidratada, pode-se liberar o paciente para casa com a orientação de seguir o plano A; se continuar desidratado, a gastróclise pode ser considerada; porém, se piorar a ponto de estar gravemente desidratado, deve-se passar para o plano C.

1.4.6.3 Plano C

O plano C deve ser feito em ambiente hospitalar por pelo menos 6 horas, com reposição volêmica intravenosa (IV) e é constituído pela Fase Rápida (de expansão) e pela Fase de Manutenção e Reposição.

Na fase rápida, crianças menores de 5 anos de idade devem receber 20 mg/kg IV (10 ml/kg IV se recém-nascido ou cardiopata grave) de soro fisiológico 0,9% (SF 0,9%) a cada 30 minutos até ficarem hidratadas; já as maiores de 5 anos, devem ser infundidas com 30 ml/kg de SF 0,9% em 30 minutos, seguido de 70 ml/kg de Ringer Lactato (RL) em 2,5 horas. A velocidade de infusão pode ser aumentada de acordo a necessidade.

Para a manutenção, deve-se preparar uma solução de soro glicosado (SG) 5% + SF 0,9% na proporção de 4:1, segundo o volume da regra de Holiday & Segar, e administrar 2 ml de KCl 10% para cada 100 ml da solução.

Para a reposição das perdas diarreicas, administrar SG 5% + SF 0,9% 1:1 e iniciar com 50 ml/kg/dia.

Deve-se oferecer SRO para o paciente assim que ele começar a aceitá-lo e só encerrar a reidratação venosa a partir do momento em que estiver ingerindo SRO em quantidades suficientes para a manutenção da hidratação.

1.5 Prevenção

O aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade é fundamental, não só para o bom desenvolvimento do lactente, mas também para reduzir o número de casos, bem como na gravidade da diarreia. Além disso, por ser uma doença transmitida principalmente pela via fecal-oral, ações como beber água limpa de fonte confiável, lavar os alimentos e as mãos antes de comer, ajudam a prevenir a gastroenterite aguda (Campos Júnior & Burns, 2017; WHO, 2005b).

Contudo, a medida profilática que mostrou melhores resultados na prevenção contra a diarreia foi a vacinação contra o Rotavírus, até então o principal agente etiológico (Campos Júnior & Burns, 2017). Atualmente, existem 2 vacinas licenciadas e que são recomendadas globalmente pela OMS: Rotarix e Rotateq (World Health Organization, 2018). A Rotarix foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações do Brasil em 2006 quando a OMS ainda fazia uma recomendação limitada da vacina e só a ampliou para todo o mundo em meados de 2009 (World Health Organization, 2007, 2009). No país, a primeira dose da Rotarix é dada aos 2 meses de idade e a segunda, aos 4 meses de idade (Ministério da Saúde, 2018). Diversos trabalhos já mostraram a efetividade e a redução da morbimortalidade da vacina contra Rotavírus (Braeckman et al., 2012; Breuer et al., 2006; Gurgel et al., 2011; Karafillakis, Hassounah, & Atchison, 2015; Leshem et al., 2014; Velázquez et al., 2017), havendo possibilidade de causar intussuscepção em 1 a cada 51.000 a 68.000 crianças vacinadas (Patel et al., 2011), sendo o benefício muito melhor que o risco. Apesar de toda segurança e eficácia demonstradas, mais da metade dos países do mundo (69%) ainda faltam incluir a vacina contra Rotavírus em seus programas nacionais de imunização (Abou-Nader et al., 2018). Porém, ela não causou impacto apenas na morbimortalidade da diarreia, mas também no aspecto etiológico, favorecendo uma maior participação de novos patógenos, como o Norovírus.

2 NOROVÍRUS

O Norovírus é um vírus de RNA de fita simples, não envelopado, em formato de icosaedro, que pertence à família *Caliciviridae*. Ele foi primeiramente identificado em fezes humanas em 1971 durante um surto de gastroenterite aguda em Norwalk, Ohio, Estados Unidos (Kapikian et al., 1972). Porém, há alguns anos ele já vinha sendo descrito como o causador da Doença do Vômito do Inverno (Kapikian et al., 1972).

O genoma do Norovírus contém, na maioria dos casos, 3 fases de leitura aberta (do inglês, *Open Reading Frame - ORF*). A ORF-1 codifica proteínas que estão envolvidas na replicação viral, enquanto as ORF-2 e ORF-3 codificam proteínas estruturais: VP1 e VP2, respectivamente (Katayama & Vinjé, 2017). De acordo com a VP1, o Norovírus foi classificado inicialmente em 6 genogrupos (GI – GVI) (Zheng et al., 2006), porém já existe trabalho querendo demonstrar a presença de um sétimo genogrupo (GVII) (Vinjé, 2015). Contudo, os únicos que infectam humanos e provocam doenças são os pertencentes aos genogrupos GI, GII e GIV (Vinjé, 2015). Além disso, o Norovírus apresenta uma grande capacidade de sofrer mutações através dos anos, sendo mais comum no genogrupo GII, que é composto por diversos

subtipos, facilitando uma evasão do Sistema Imune humano (Donaldson, Lindesmith, Lobue, & Baric, 2010).

Nos países onde a vacina contra o Rotavírus foi introduzida, trabalhos já mostram que o principal agente causador da gastroenterite aguda passou a ser o Norovírus (Bucardo, Reyes, Svensson, & Nordgren, 2014; Doll et al., 2016; Payne et al., 2013)

1.6 Epidemiologia e Transmissão

O Norovírus é capaz de infectar e provocar doença em humanos de todas as faixas etárias (Hall et al., 2013). Ele é a principal causa de surtos de gastroenterite aguda em populações de locais específicos, tais como concentrações militares, cruzeiros e resorts (Doménech-Sánchez, Juan, Pérez, & Berrocal, 2011; Gabbay et al., 2014; Gunn et al., 1980; McCarthy, Estes, & Hyams, 2000). Contudo, ele também pode ser agente de casos esporádicos e apresenta picos de prevalência nos meses de inverno ou de frio, além de ter uma relação com a chuva (Ahmed, Lopman, & Levy, 2013).

Uma revisão sistemática envolvendo artigos publicados em todo o mundo entre 1990 e 2008 registrou que o Norovírus foi responsável por 12% dos casos de diarreia aguda leve à moderada em pessoas de todas as idades e estimou que cerca de 64.000 episódios necessitam de hospitalização por ano (Patel et al., 2008). Além disso, este mesmo trabalho estima que, anualmente, aproximadamente 900.000 crianças menores de 5 anos dão entrada nos serviços de urgência com sintomas de gastroenterite aguda por Norovírus e que até 200.000 morrem em países em desenvolvimento.

Já uma meta-análise mais recente, publicada em 2014, revisou trabalhos científicos de 2008 a 2014 e concluiu que a prevalência mundial do Norovírus em pacientes de todas as faixas etárias com diarreia aguda era de cerca de 18% (Ahmed et al., 2014), mostrando um aumento do número de casos ao longo dos anos.

Alguns trabalhos já mostram que o Norovírus é o principal agente etiológico da gastroenterite aguda em crianças de países onde a vacina contra Rotavírus foi implementada no programa nacional de imunizações (Bucardo et al., 2014; Doll et al., 2016; Payne et al., 2013). Esses dados são semelhantes aos de um estudo publicado recentemente que diz que tal patógeno é também o mais detectado nas amostras de fezes de crianças de 2 hospitais públicos do Estado de Sergipe, Brasil (Santos et al., 2017).

O principal meio de transmissão é pela via fecal-oral através do contato direto com a pessoa infectada, comida e água contaminadas ou por fômites (Katayama & Vinjé, 2017). Além

disso, alguns autores sugerem ainda a possibilidade de transmissão por aerossóis de partículas virais presentes nos vômitos (Kirking et al., 2010; Wikswo et al., 2011).

1.7 Clínica

O Norovírus pode ser eliminado nas fezes de pacientes assintomáticos, principalmente de crianças (Robilotti, Deresinski, & Pinsky, 2015). Nos sintomáticos, a doença costuma se manifestar após um período de em torno de 12 – 48 horas. A gastroenterite por Norovírus é caracterizada por apresentar fezes aquosas de início agudo, com náuseas e vômitos e, em menor frequência, febre baixa e dores abdominais. Apesar de ter uma evolução autolimitada, de pouca gravidade e que dura cerca de 1 a 3 dias, a diarreia pode, às vezes, ser severa, durando quase 6 dias, principalmente em crianças novas, idosos e pacientes internados (Katayama & Vinjé, 2017; Robilotti et al., 2015). Após um episódio de gastroenterite aguda por Norovírus, o Sistema Imune gera memória imune por tempo limitado. Estima-se que a duração da imunidade seja de cerca de 4 – 8 anos (Simmons, Gambhir, Leon, & Lopman, 2013).

1.7.1 Métodos de detecção

Os testes de detecção de antígeno do Norovírus (ex: ensaios imunoenzimáticos) apresentam sensibilidade e especificidade variáveis, mas, em geral, a sensibilidade é baixa, não sendo recomendado seu uso para a identificação viral em casos esporádicos (Robilotti et al., 2015). Contudo, em casos de surtos, pela grande quantidade de amostras, praticidade do teste e menor custo, o ensaio imunoenzimático pode ser usado como ferramenta inicial para detecção do agente causador (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

Como ainda não existe um meio de cultura de células para Norovírus, um modo de detectar o Norovírus é através da identificação do seu RNA. Assim, o método padrão-ouro e usado em diversos estudos como exame diagnóstico de Norovírus é o Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) (Katayama & Vinjé, 2017; Robilotti et al., 2015). Ele, além de ter bom desempenho, é capaz de identificar os genogrupos e seus subtipos (Rupprom, Chavalitsheewinkoon-Petmitr, Diraphat, & Kittigul, 2017).

1.8 Prevenção

As medidas de prevenção envolvem precaução de contato, tais como separação dos pacientes sintomáticos, afastamento do trabalho; lavagem das mãos com água e sabão, já que álcool não é efetivo na destruição do Norovírus; e uso de equipamentos de proteção individual

(luvas, máscaras, etc.) em ambientes hospitalares onde houve vômito (Katayama & Vinjé, 2017; Robilotti et al., 2015; Tuladhar et al., 2015).

Um estudo que utilizou um modelo de simulação do potencial valor econômico de uma vacina contra Norovírus no Estados Unidos estimou que, a depender da efetividade da vacina e do custo por unidade, pode-se reduzir os custos em 2,1 bilhões de dólares por ano (Bartsch, Lopman, Hall, Parashar, & Lee, 2013), mostrando o benefício do investimento. Porém, alguns obstáculos para o seu desenvolvimento são: impossibilidade de cultivar Norovírus *in vitro*, vários genogrupos e subtipos e suas mutações, imunidade heterotípica limitada, pouco tempo de duração de imunidade e necessidade provável de reformulação da vacina, etc (Robilotti et al., 2015). Apesar disso, há bastante interesse em desenvolver uma vacina contra Norovírus. Algumas candidatas bivalentes e com fatores imunogênicos estão sendo desenvolvidas, testadas em diferentes fases pré-clínicas e clínicas e apresentam até agora boa tolerabilidade e resposta imune aceitável (Baehner, Bogaerts, & Goodwin, 2016; Leroux-Roels et al., 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abou-Nader, A. J., Sauer, M. A., Steele, A. D., Tate, J. E., Atherly, D., Parashar, U. D., ... Nelson, E. A. S. (2018). Global rotavirus vaccine introductions and coverage: 2006 – 2016. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 0(0), 1–16. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1470725>
- Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., ... Lopman, B. A. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(8), 725–730. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4)
- Ahmed, S. M., Lopman, B. A., & Levy, K. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS ONE*, 8(10), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075922>
- Al-Sonboli, N., Gurgel, R. Q., Shenkin, A., Hart, C. A., & Cuevas, L. E. (2003). Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Annals of Tropical Paediatrics*, 23(1), 3–8. <https://doi.org/10.1179/000349803125002797>
- Baehner, F., Bogaerts, H., & Goodwin, R. (2016). Vaccines against norovirus: state of the art trials in children and adults. *Clinical Microbiology and Infection*, 22, S136–S139. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.023>
- Bartsch, S. M., Lopman, B. A., Hall, A. J., Parashar, D., & Lee, B. Y. (2013). The Potential Economic Value of a Human Norovirus Vaccine for the United States. *Vaccine*, 30(49), 7097–7104. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.040>
- Bern, C., Martines, J., de Zoysa, I., & Glass, R. I. (1992). The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bulletin of the World Health Organization*, 70(6), 705–714. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2393403&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bhutta, Z. A., Bird, S. M., Black, R. E., Brown, K. H., Gardner, J. M., Hidayat, A., ... Penny, M. E. (2000). Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(6), 1516–1522. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.6.1516>
- Braeckman, T., Herck, K. Van, Meyer, N., Pirçon, J. Y., Soriano-Gabarró, M., Heylen, E., ... Van Damme, P. (2012). Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: Case-control study. *BMJ (Online)*, 345(7872), 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4752>
- Breuer, T., Clemens, S. C., Cheuvart, B., Ph, D., Espinoza, F., Gillard, P., ... Ryan, M. O. (2006). Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*, 354(1), 11–22.
- Bucardo, F., Reyes, Y., Svensson, L., & Nordgren, J. (2014). Predominance of norovirus and

sapovirus in nicaragua after implementation of universal rotavirus vaccination. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098201>

Butzler, J. P. (2004). Campylobacter, from obscurity to celebrity. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(10), 868–876. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00983.x>

Campos Júnior, D., & Burns, D. (2017). *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. (D. A. R. Burns, Ed.) (4^a Edição). Barueri, SP: Manole.

Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(RR-3), 1–18. <https://doi.org/rr6003a1> [pii]

Cousins, R. J., Blanchard, R. K., Popp, M. P., Liu, L., Cao, J., Moore, J. B., & Green, C. L. (2003). A global view of the selectivity of zinc deprivation and excess on genes expressed in human THP-1 mononuclear cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(12), 6952–6957. <https://doi.org/10.1073/pnas.0732111100>

Doll, M. K., Gagneur, A., Tapiéro, B., Charest, H., Gonzales, M., Buckeridge, D. L., & Quach, C. (2016). Temporal Changes in Pediatric Gastroenteritis after Rotavirus Vaccination in Quebec. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(5), 555–560. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001077>

Doménech-Sánchez, A., Juan, C., Pérez, J. L., & Berrocal, C. I. (2011). Unmanageable norovirus outbreak in a single resort located in the Dominican Republic. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(6), 952–954. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03411.x>

Donaldson, E. F., Lindesmith, L. C., Lobue, A. D., & Baric, R. S. (2010). Viral shape-shifting: Norovirus evasion of the human immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), 231–241. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2296>

Eberlin, M., Chen, M., Mueck, T., & Däbritz, J. (2018). Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children : a systematic , comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials, 1–21.

Farthing, M., Salam, M. A., Lindberg, G., Dite, P., Khalif, I., Salazar-Lindo, E., ... LeMair, A. (2013). Acute Diarrhea in Adults and Children. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47(1), 12–20. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826df662>

Fischer Walker, C. L., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z. A., ... Black, R. E. (2013). Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*, 381(9875), 1405–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6)

Gabbay, Y. B., Siqueira, J. A. M., de Lima, I. C. G., Teixeira, dielle monteiro, Aragão, G. C., Barbagelata, luana soares, ... Linhares, A. C. (2014). Norovirus outbreak in a cruise ship along the Brazilian coast, March 2011. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 5(1), 43–51. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232014000100006>

Galvao, T. F., Fernanda, M., Thees, S., Pontes, R. F., Silva, M. T., & Pereira, M. G. (2013). Zinc supplementation for treating diarrhea in children : a systematic review and. *Revista*

Panamericana de Salud Publica, 33(3), 370–377.

Gordon, M., & Akobeng, A. (2016). Racecadotril for acute diarrhoea in children: Systematic review and meta-analyses. *Archives of Disease in Childhood*, 101(3), 234–240. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309676>

Guarino, A., Ashkenazi, S., Gendrel, D., Lo Vecchio, A., Shamir, R., & Szajewska, H. (2014). European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(1), 132–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>

Guarino, A., & Guandalini, S. (2015). Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J.Clin.Gastroenterol.*, 45(December), S37–S45. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000349>

Gunn, R. A., Terranova, W. A., Greenberg, H. B., Yashuk, J., Gary, G. W., Wells, J. O. Y. G., ... Epidemiology, R. A. B. (1980). Norwalk virus gastroenteritis aboard a cruise ship: an outbreak on five consecutive cruises. *American Journal of Epidemiology*, 112(6), 820–827.

Gurgel, R. G., Bohland, A. K., Vieira, S. C. F., Oliveira, D. M. P., Fontes, P. B., Barros, V. F., ... Cuevas, L. E. (2009). Incidence of Rotavirus and All-Cause Diarrhea in Northeast Brazil Following the Introduction of a National Vaccination Program. *Gastroenterology*, 137(6), 1970–1975. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.046>

Gurgel, R. Q., De Juan Alvarez, A., Rodrigues, A., Ribeiro, R. R., Dolabella, S. S., Da Mota, N. L., ... Cuevas, L. E. (2014). Incidence of rotavirus and circulating genotypes in Northeast Brazil during 7 years of national rotavirus vaccination. *PLoS ONE*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110217>

Gurgel, R. Q., Ilozue, C., Correia, J. B., Centenari, C., Oliveira, S. M. T., & Cuevas, L. E. (2011). Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Tropical Medicine and International Health*, 16(9), 1180–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02844.x>

Gutiérrez-Castrellón, P., Salazar-Lindo, E., & Allué, I. P. (2014). Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: enfoque, alcances y diseño. *Anales de Pediatría*, 80(Supl 1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(14\)75257-9](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(14)75257-9)

Hall, A. J., Lopman, B. A., Payne, D. C., Patel, M. M., Gastañaduy, P. A., Vinjé, J., & Parashar, U. D. (2013). Norovirus disease in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1198–1205. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130465>

Hempel, S., Newberry, S. J., Maher, A. R., Wang, Z., Miles, J. N. V., Shanman, R., ... Shekelle, P. G. (2012). Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. *The Journal of the American Medical Association*, 307(18), 1959–1969.

Jauregui, J., Nelson, D., Choo, E., Stearns, B., Levine, A. C., Liebmann, O., & Shah, S. P. (2014). External validation and comparison of three pediatric clinical dehydration scales. *PLoS*

ONE, 9(5), 1–6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095739>

Kapikian, A. Z., Wyatt, R. G., Dolin, R., Thornhill, T. S., Kalica, A. R., & Chanock, R. M. (1972). Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Journal of Virology*, 10(5), 1075–1081. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4117963>

Karafillakis, E., Hassounah, S., & Atchison, C. (2015). Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine*, 33(18), 2097–2107. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.016>

Katayama, H., & Vinjé, J. (2017). *Norovirus and other Calicivirus*. (J.S. Meschke & R. Girones, Eds.), *Global Water Pathogen Project*. UNESCO. Retrieved from www.waterpathogens.org/book/norovirus-and-other-caliciviruses

Kirking, H. L., Cortes, J., Burrer, S., Hall, A. J., Cohen, N. J., Lipman, H., ... Fishbein, D. B. (2010). Likely Transmission of Norovirus on an Airplane, October 2008. *Clinical Infectious Diseases*, 50(9), 1216–1221. <https://doi.org/10.1086/651597>

Kosek, M., Bern, C., & Guerrant, R. (2003). The Global Burden of Diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992-2000. *Bulletin of World Health Organization*, 81(485), 197–204. <https://doi.org/S0042-96862003000300010> [pii]

Lanata, C. F., Fischer-Walker, C. L., Olascoaga, A. C., Torres, C. X., Aryee, M. J., & Black, R. E. (2013). Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children ,5 Years of Age: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072788>

Leroux-Roels, G., Cramer, J. P., Mendelman, P. M., Sherwood, J., Clemens, R., Aerssens, A., ... Van Damme, P. (2018). Safety and immunogenicity of different formulations of norovirus vaccine candidate in healthy adults: A randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Journal of Infectious Diseases*, 217(4), 597–607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix572>

Leshem, E., Moritz, R. E., Curns, A. T., Zhou, F., Tate, J. E., Lopman, B. A., & Parashar, U. D. (2014). Rotavirus Vaccines and Health Care Utilization for Diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics*, 134(1), 15–23. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3849>

Levine, A. C., Glavis-Bloom, J., Modi, P., Nasrin, S., Atika, B., Rege, S., ... Alam, N. H. (2016). External validation of the DHAKA score and comparison with the current IMCI algorithm for the assessment of dehydration in children with diarrhoea: a prospective cohort study. *The Lancet Global Health*, 4(10), e744–e751. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30150-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30150-4)

Levine, A. C., Glavis-Bloom, J., Modi, P., Nasrin, S., Rege, S., Chu, C., ... Alam, N. H. (2015). Empirically Derived Dehydration Scoring and Decision Tree Models for Children With Diarrhea: Assessment and Internal Validation in a Prospective Cohort Study in Dhaka, Bangladesh. *Global Health, Science and Practice*, 3(3), 405–418. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-15-00097>

Levine, A. C., Munyaneza, R. M., Glavis-Bloom, J., Redditt, V., Cockrell, H. C., Kalimba, B., ... Drobac, P. C. (2013). Prediction of severe disease in children with diarrhea in a resource-

limited setting. *PLoS ONE*, 8(12), 4–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082386>

Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., ... Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)

Lukacik, M., Thomas, R. L., & Aranda, J. V. (2008). A Meta-analysis of the Effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and Persistent Diarrhea. *Pediatrics*, 121(2), 326–336. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0921>

Marina H. C. Carrari, Soraia Tahan, M. B. M. (2012). Antibioticoterapia na diarreia aguda por Shigella: qual a melhor opção? *Jornal de Pediatria*, 88(4), 366–367.

McCarthy, M., Estes, M. K., & Hyams, K. C. (2000). Norwalk-like Virus Infection in Military Forces: Epidemic Potential, Sporadic Disease, and the Future Direction of Prevention and Control Efforts. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S387–S391. <https://doi.org/10.1086/315582>

McFarland, L. V. (2007). Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 5(2 SPEC. ISS.), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2005.10.003>

Ministério da Saúde. (2017). *Guia de Vigilância em Saúde* (1ª Edição, Vol. 1). Brasília: Ministério da Saúde. Retrieved from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_1.pdf

Ministério da Saúde. (2018). *Calendário Nacional de Vacinação 2018*. Retrieved from <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/11/Calendario-de-Vacinacao-2018.pdf>

Patel, M. M., López-collada, V. R., Mattos, M., Oliveira, L. H. De, Márquez, A. B., Flannery, B., ... Parashar, U. D. (2011). Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. *The New England Journal of Medicine*, 364(24), 2283–2292. Retrieved from <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/11/Calendario-de-Vacinacao-2018.pdf>

Patel, M. M., Widdowson, M. A., Glass, R. I., Akazawa, K., Vinjé, J., & Parashar, U. D. (2008). Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), 1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>

Payne, D. C., Vinjé, J., Szilagyi, P. G., Edwards, K. M., Staat, M. A., Weinberg, G. A., ... Parashar, U. D. (2013). Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1121–1130. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1206589>

Pringle, K., Shah, S. P., Umulisa, I., Munyaneza, R. B. M., Dushimiyimana, J. M., Stegmann, K., ... Levine, A. C. (2011). Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *International Journal of Emergency Medicine*, 4(1), 58. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-58>

- Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015). Norovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), 134–164. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>
- Rodrigues, L. (2017). SBP: Diarreia aguda - diagnóstico e tratamento. *Gastroenterologia, Departamento Científico De Silva*, 1–15.
- Rupprom, K., Chavalitshewinkoon-Petmitr, P., Diraphat, P., & Kittigul, L. (2017). Evaluation of real-time RT-PCR assays for detection and quantification of norovirus genogroups I and II. *Virologica Sinica*, 32(2), 139–146. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3863-9>
- Santos, V. S., Gurgel, R. Q., Cavalcante, S. M. M., Kirby, A., Café, L. P., Souto, M. J., ... Cuevas, L. E. (2017). Acute norovirus gastroenteritis in children in a highly rotavirus-vaccinated population in Northeast Brazil. *Journal of Clinical Virology*, 88, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.10.015>
- Schlioma Zaterka, J. N. E. (2016). *Tratado de Gastroenterologia: da Graduação à Pós-Graduação*. (J. N. E. Schlioma Zaterka, Ed.) (2ª Edição). São Paulo: Editora Atheneu.
- Shankar, A. H., & Prasad, A. S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(2 Suppl), 447S–463S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.447S>
- Simmons, K., Gambhir, M., Leon, J., & Lopman, B. (2013). Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1260–1267. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130472>
- Snyder, J. D., & Merson, M. H. (1982). The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: A review of active surveillance data. *Bulletin of the World Health Organization*, 60(4), 605–613.
- Szajewska, H., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., Shamir, R., ... Weizman, Z. (2014). Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: A position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(4), 531–539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>
- Tuladhar, E., Hazeleger, W. C., Koopmans, M., Zwietering, M. H., Duizer, E., & Beumer, R. R. (2015). Reducing viral contamination from finger pads: Handwashing is more effective than alcohol-based hand disinfectants. *Journal of Hospital Infection*, 90(3), 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.02.019>
- UNICEF/WHO. (2009). *Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done*.
- Velázquez, R. F., Linhares, A. C., Muñoz, S., Seron, P., Lorca, P., DeAntonio, R., & Ortega-Barria, E. (2017). Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatrics*, 17(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0771-y>
- Vinje, J. (2015). Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(2), 373–381. <https://doi.org/10.1128/JCM.01535-14>

WHO. (2005a). *Handbook: IMCI Integrated Management of Childhood Illness*. Geneva. <https://doi.org/doi: 10.1093/heapol/czh001>

WHO. (2005b). The Treatment of Diarrhoea. *A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers*, 1–50. <https://doi.org/ISBN 92 4 159318 0>

WHO. (2013). Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025: The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). *Who/Unicef*, 1–61. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305429>

Wiegering, V., Kaiser, J., Tappe, D., Weißbrich, B., Morbach, H., & Girschick, H. J. (2011). Gastroenteritis in childhood: A retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(6), e401–e407. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.02.006>

Wikswow, M. E., Cortes, J., Hall, A. J., Vaughan, G., Howard, C., Gregoricus, N., & Cramer, E. H. (2011). Disease transmission and passenger behaviors during a high morbidity norovirus outbreak on a cruise ship, January 2009. *Clinical Infectious Diseases*, 52(9), 1116–1122. <https://doi.org/10.1093/cid/cir144>

World Health Organization. (2007). WHO position paper on rotavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 82(32), 285–296. Retrieved from <http://www.who.int/wer/2007/wer8232.pdf?ua=1>

World Health Organization. (2009). Rotavirus Vaccination. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009. *Weekly Epidemiological Record*, 84(23), 220–236. Retrieved from <http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf?ua=1>

World Health Organization. (2018). Weekly epidemiological record. *The Weekly Epidemiological Record*, 93(3), 17–32. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.04.013>.

Zheng, D. P., Ando, T., Fankhauser, R. L., Beard, R. S., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2006). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.11.015>

II- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1 PLOS ONE: JOURNAL INFORMATION

The world's first multidisciplinary Open Access journal, *PLOS ONE* accepts scientifically rigorous research, regardless of novelty. *PLOS ONE*'s broad scope provides a platform to publish primary research, including interdisciplinary and replication studies as well as negative results. The journal's publication criteria are based on high ethical standards and the rigor of the methodology and conclusions reported.

2 SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

A systematic review paper, as defined by [The Cochrane Collaboration](#), is a review of a clearly formulated question that uses explicit, systematic methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyze data from the studies that are included in the review. These reviews differ substantially from narrative-based reviews or synthesis articles. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyze and summarize the results of the included studies.

Reports of systematic reviews and meta-analyses must include a completed [PRISMA \(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses\)](#) checklist and flow diagram to accompany the main text.

Authors must also state in their "Methods" section whether a protocol exists for their systematic review, and if so, provide a copy of the protocol as supporting information and provide the registry number in the abstract.

If your article is a systematic review or a meta-analysis you should:

- State this in your cover letter
- Select "Research Article" as your article type when submitting
- Include the PRISMA flow diagram as Fig 1 (required where applicable)
- Include the PRISMA checklist as supporting information

3 STYLE AND FORMAT

3.1 File format	Manuscript files can be in the following formats: DOC, DOCX, or RTF. Microsoft Word documents should not be locked or protected. LaTeX manuscripts must be submitted as PDFs. Read the LaTeX guidelines.
3.2 Length	Manuscripts can be any length. There are no restrictions on word count, number of figures, or amount of supporting information. We encourage you to present and discuss your findings concisely.
3.3 Font	Use a standard font size and any standard font, except for the font named “Symbol”. To add symbols to the manuscript, use the Insert → Symbol function in your word processor or paste in the appropriate Unicode character.
3.4 Headings	Limit manuscript sections and sub-sections to 3 heading levels. Make sure heading levels are clearly indicated in the manuscript text.
3.5 Layout and spacing	Manuscript text should be double-spaced. Do not format text in multiple columns.
3.6 Page and line numbers	Include page numbers and line numbers in the manuscript file. Use continuous line numbers (do not restart the numbering on each page).
3.7 Footnotes	Footnotes are not permitted. If your manuscript contains footnotes, move the information into the main text or the reference list, depending on the content.
3.8 Language	Manuscripts must be submitted in English. You may submit translations of the manuscript or abstract as supporting information. Read the supporting information guidelines.

3.9 Abbreviations	Define abbreviations upon first appearance in the text.
	Do not use non-standard abbreviations unless they appear at least three times in the text.
	Keep abbreviations to a minimum.
3.10 Reference style	PLOS uses “Vancouver” style, as outlined in the ICMJE sample references .
	See reference formatting examples and additional instructions below.
3.11 Equations	We recommend using MathType for display and inline equations, as it will provide the most reliable outcome. If this is not possible, Equation Editor or Microsoft's Insert→Equation function is acceptable.
	Avoid using MathType, Equation Editor, or the Insert→Equation function to insert single variables (e.g., “ $a^2 + b^2 = c^2$ ”), Greek or other symbols (e.g., β , Δ , or ' [prime]), or mathematical operators (e.g., $\times$, $\geq$, or $\pm$) in running text. Wherever possible, insert single symbols as normal text with the correct Unicode (hex) values.
	Do not use MathType, Equation Editor, or the Insert→Equation function for only a portion of an equation. Rather, ensure that the entire equation is included. Equations should not contain a mix of different equation tools. Avoid “hybrid” inline or display equations, in which part is text and part is MathType, or part is MathType and part is Equation Editor.
3.12 Nomenclature	Use correct and established nomenclature wherever possible.
	<i>Units of measurement</i> Use SI units. If you do not use these exclusively, provide the SI value in parentheses after

	each value. Read more about SI units.
<i>Drugs</i>	Provide the Recommended International Non-Proprietary Name (rINN).
<i>Species names</i>	Write in italics (e.g., <i>Homo sapiens</i>). Write out in full the genus and species, both in the title of the manuscript and at the first mention of an organism in a paper. After first mention, the first letter of the genus name followed by the full species name may be used (e.g., <i>H. sapiens</i>).
<i>Genes, mutations, genotypes, and alleles</i>	Write in italics. Use the recommended name by consulting the appropriate genetic nomenclature database (e.g., HUGO for human genes). It is sometimes advisable to indicate the synonyms for the gene the first time it appears in the text. Gene prefixes such as those used for oncogenes or cellular localization should be shown in roman typeface (e.g., v-fes, c-MYC).
<i>Allergens</i>	The systematic allergen nomenclature of the World Health Organization/International

Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Subcommittee should be used for manuscripts that include the description or use of allergenic proteins. For manuscripts describing new allergens, the systematic name of the allergen should be approved by the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee prior to manuscript publication. Examples of the systematic allergen nomenclature can be found at the [WHO/IUIS Allergen Nomenclature site](#).

4 MANUSCRIPT ORGANIZATION

Beginning section

The following elements are required, in order:

- Title page: List title, authors, and affiliations as first page of manuscript
- Abstract
- Introduction

Middle section

The following elements can be renamed as needed and presented in any order:

- Materials and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions (optional)

Ending section

The following elements are required, in order:

- Acknowledgments
- References
- Supporting information captions (if applicable)

Other elements

- Figure captions are inserted immediately after the first paragraph in which the figure is cited. Figure files are uploaded separately.
 - Tables are inserted immediately after the first paragraph in which they are cited.
-

-
- Supporting information files are uploaded separately.
-

III- ARTIGO ORIGINAL

Global norovirus prevalence among children with acute gastroenteritis from 2006 to 2015: a systematic review and meta-analysis.

Carlos Henrique F. Oliveira¹, Hiram Menezes N. Filho¹, Paulo R. S. Martins-Filho², Victor S. Santos³,
Ricardo Q. Gurgel^{1*}

¹Department of Medicine. Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil.

²Investigative Pathology Laboratory. Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil.

³Centre for Epidemiology and Public Health. Federal University of Alagoas, Arapiraca, Brazil.

*Ricardo Q. Gurgel.

Email: ricardoqgurgel@gmail.com (RG)

Abstract

Background/Objective: Norovirus infection is playing a pivotal role in acute gastroenteritis, which is a leading cause of morbimortality in infants. Most global Norovirus report studies published so far were performed including groups of all age, thus Norovirus trends in specific populations are not easily available. Therefore, this study aims to determine the global Norovirus prevalence among children under 5 years presenting with AGE symptoms.

Methods: We searched for studies of AGE cases due to Norovirus among children younger than 5 years of age on MEDLINE, SCOPUS and LILACS databases from January 1st, 2006, to December 31st, 2016. We included studies that: (1) were conducted between 2006 and 2015; (2) were published in English, Portuguese or Spanish; (3) were conducted continuously for at least 1 year; (4) specified the location; (5) included children under 5 years with signs or symptoms of AGE; (6) used PCR as Norovirus detection method. Data on Norovirus prevalence were extracted and divided into three periods: 2006-2008, 2009-2011 and 2012-2015. Estimates of Norovirus prevalence were calculated using logit transformation.

Results: A total of 64 articles were included in the meta-analysis. Out of 41 671 children presenting with AGE symptoms, 18.3% were due to Norovirus through 2006-2015. From 2006 to 2008, the overall prevalence was 18.4% (95% CI, 15.2– 22.1; $I^2 = 95.1\%$) and the highest was observed in Europe (34.5%; 95% CI, 20.8 – 51.5); from 2009 to 2011, overall prevalence was 19.2% (95% CI, 16.4 – 22.5; $I^2 = 96.2\%$) and most cases were found in America (22.2%; 95% CI, 17.0 – 28.4); from 2012 to 2015, overall Norovirus prevalence was 18.9% (95% CI, 13.1 – 26.5; $I^2 = 97.7\%$) and the highest prevalence was observed in Asia (19.6%; 95% CI, 11.6 – 31.1).

Discussion: Although it was observed an increasing and decreasing trends of Norovirus prevalence in different regions, the overall prevalence remained stable through the years. Our results show the global Norovirus prevalence in pediatric in populations. They represent the impact of this burden disease which highlights the need of new preventive strategies.

Keywords: Acute gastroenteritis; diarrhea; Norovirus; Norwalk-virus; Caliciviridae infection; prevalence.

Introduction

Many investments have been made in prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in the past years. Although there was a substantial decrease in mortality rate, diarrhea remains as one of the leading causes of death in children under 5 years of age in the developing world, responding for 526 000 deaths in this age group annually [1].

Rotavirus (RoV) plays a pivotal role in AGE among children younger than 5 years of age, however it was reported a decrease in cases of diarrhea as well as in severity and hospitalization after the Rotavirus vaccine was introduced into immunization national programs [2–5]. Besides, Norovirus (NoV) is now the number 1 cause of watery AGE in countries where the vaccine was fully implemented [6–11]. According to a recent global meta-analysis involving studies published between January 2008 and March 2014, NoV responds to 18% of AGE cases [12]. Norovirus is usually associated with outbreaks of diarrhea in specific community settings, especially military camps and cruise ships, and is able to infect all age groups, however young and elderly people are more susceptible and develop more severe disease. Due to fecal-oral mode of transmission, low infectious doses and extended shedding, NoV reinforces itself as a common cause of AGE [13]. Besides, NoV was initially classified into 6 genogroups, composed by several genotypes, but only GI, GII and GIV are able to cause disease in humans. The genotype GII.4 is responsible for the majority of NoV cases and eventually strikes massive outbreaks across the world [14].

Although RoV infection mortality is higher than NoV's, both can cause moderate to severe impact on morbidity, direct health costs and productivity losses. It is estimated that AGE in children < 5 costs around \$39.8 billion [15–17]. Once this age group is the most vulnerable for severity, it deserves particular interest in prevention. Experimental vaccines against NoV have

not shown satisfactory results [18], therefore most of the disease control strategy focus on hand hygiene, environmental cleaning, personal protective equipment and cases notification [19].

To our knowledge, there are no systematic reviews published in the literature that comprise global NoV prevalence among children < 5 only. In order to understand the etiologic role of NoV, we conducted a systematic review and meta-analysis to describe NoV prevalence over ten years in this age group to provide useful information for future preventive strategies (i.e. vaccine development).

Methods

Search strategy and selection criteria

We performed a systematic review on MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SCOPUS and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) databases searching for studies published through the period of January 1st 2006 and December 31st 2016 using the following search terms: “Norovirus”, “Norwalk-like virus”, “Caliciviridae infections”; and related terms (S1 Table).

Two independent reviewers (H.N & C.O.) screened titles and abstracts for relevance and selected original articles that included children less than 5 years old with symptoms of AGE and reported data about Norovirus prevalence. A third independent reviewer (R.G) evaluated the result of this screening section, selecting the titles for full-text assessment. In order to ensure the capture of all relevant studies we cross-referenced all articles from the bibliography of the selected articles. After full-text assessment, we selected the articles that met the following criteria: (1) Conducted between 2006 and 2015; (2) English, Spanish or Portuguese as the publication language; (3) Conducted for at least 12 months; (4) Specified the location where the study was performed; (5) Included children less than 5 years old with signs and symptoms

of AGE; (6) PCR-based technique for Norovirus infection diagnose from stool samples. We excluded review or opinion publications without original data; studies that did not provide a denominator (i.e., the total number of patients with AGE in the study population); studies that did not allow the extraction of data for children < 5.

Data extraction and bias assessment

Relevant data was extracted from each article: First author, title, journal, year of publication, start date of samples gathering, end date of samples gathering, country, total number of children less than 5 years old presenting AGE and positive Noroviruses cases in children less than 5 years old. When there was population overlap among two different publications, the one with less time of data collection was excluded.

A spreadsheet holding data of articles that was possible extracting Norovirus AGE prevalence in children less than 5 years old was edited. The studies' data were divided into three groups according to the period of samples collection (2006-2008, 2009-2011 and 2012-2015).

Data synthesis

Prevalence of NoV-positive children was calculated using logit transformation. We used the forest plot to graphically present the pooled prevalence, and the 95% CIs, of NoV in children aged 0-5 years according to the geographic region. Statistical heterogeneity was assessed by using the Cochran Q test (Cochran, 1954) and quantified by the I^2 index (Higgins et al., 2003). Analyzes were performed using R statistical programming language version 2.10.13.

Results

Database search was performed on March 17th, 2017. 6 412 records were identified, 3 576 from SCOPUS, 2 784 from MEDLINE, and 52 from LILACS. Afterwards 2 011 duplicates were removed, and 4 401 titles and abstracts were screened for relevance. 696 full-text articles have been assessed for eligibility, and ultimately 96 articles matched criteria to be included in the systematic review, however 32 articles were excluded due to inability to extract data according to our division of 3 periods. 64 articles (S2 Table) were included for meta-analysis and analyzed for prevalence of NoV infection in children < 5 through the periods of 2006-2008, 2009-2011 and 2012-2015 (Fig 1). The selected records comprised studies from all continents, including 7 countries in Africa, 6 in America, 13 in Asia, 10 in Europe and 1 in Oceania. It was obtained information on 41 671 children aged < 5 presenting with AGE symptoms over 10 years. 7 626 (18.3%) had NoV infection. NoV infection rates varied over continents and periods, ranging from 14.6% to 34.5%.

Fig 1. Flow diagram of study selection.

Norovirus Prevalence

2006-2008

Twenty-seven studies [6,20,21,22–45] provided information on the prevalence of NoV from 2006 to 2008. Seventeen studies were conducted in Asia, 5 in Africa, 3 in Europe, and 2 in America. A total of 12 974 children aged 0-5 years were evaluated and 2 101 were positive for NoV. The overall prevalence was 18.4% (95% CI, 15.2 – 22.1; $I^2 = 95.1\%$). The highest

prevalence of NoV-positive children was observed in Europe (34.5%; 95% CI, 20.8 – 51.5), followed by America (24.0%; 95% CI, 14.3 – 37.3), Asia (16.4%; 95% CI, 12.8 – 20.6), and Africa (15.8%; 95% CI, 10.4 – 23.4). Many countries of the world had high prevalence rates of NoV, but higher rates of NoV-positive children were found in Finland and Japan (Fig 2).

Fig 2. Norovirus prevalence from 2006 to 2008.

2009-2011

Twenty-nine studies [6,7,8,22,27,31,33,36,44,46-65] provided information on the prevalence of NoV from 2009 to 2011. Seventeen studies were conducted in Asia, 6 in America, 3 in Europe, 2 in Africa and 1 in Oceania. A total of 20 803 children aged 0-5 years were evaluated and 3 755 were positive for NoV. The overall prevalence was 19.2% (95% CI, 16.4 – 22.5; $I^2 = 96.2\%$). The highest prevalence of NoV was observed in America (22.2%; 95% CI, 17.0 – 28.4), followed by Europe (20.1%; 95% CI, 15.2 – 26.1), Asia (18.4%; 95% CI, 14.1 – 23.5), Africa (17.6%; 95% CI, 15.4 – 20.1), and Oceania (14.6%; 95% CI, 10.3 – 20.2). Most countries had a prevalence rate of NoV-positive children between 20% and 40%, comprising United States, Nicaragua, Bolivia, Japan, China, Vietnam, Bangladesh, Pakistan, and Eastern Europe (Fig 3).

Fig 3. Norovirus prevalence from 2009 to 2011.

2012-2015

Twenty-two studies [2,6,22,31,33,44,50,65–79] provided information on the prevalence of NoV from 2012 to 2015. Sixteen studies were conducted in Asia, 5 in America and one in Africa. A total of 7 318 children aged 0-5 years were evaluated and 1 590 were positive for NoV. The overall prevalence was 18.9% (95% CI, 13.1 – 26.5; $I^2 = 97.7\%$). The highest prevalence of NoV was observed in Asia (19.6%; 95% CI, 11.6 – 31.1), followed by Africa (18.7%; 95% CI, 14.9 – 23.0), and America (18.2%; 95% CI, 12.9 – 25.1). Prevalence rates between 20% and 40% were found in Canada, Brazil, China, and Bangladesh. Rates higher than 40% of NoV-positive children were found in Japan (Fig 4).

Fig 4. Norovirus prevalence from 2012 to 2015.

Prevalence trends of NoV

The overall prevalence of NoV-positive children remained stable in the period 2006-2015. There was a decreasing trend (24.2%) of NoV prevalence in children aged 0-5 in America, however an increasing prevalence of cases in Asia (19.5%) and Africa (18.4%). There was a decreasing prevalence (41.7%) of NoV in Europe from 2006 to 2011, but no studies were found in the period 2012-2015.

Discussion

Published information including AGE among children < 5 years in 10 years shows that global Norovirus prevalence is 18.3%, being responsible for many cases of diarrhea in this age group. Our findings here were consistent with those presented elsewhere, whose results of global

prevalence of Norovirus among children under 5 were estimated as 18% from 2008 to 2014 [12]. Although our methodology followed similar design as the one performed by Ahmed et al. [12], we displayed our results through a 10-year term, divided into 3 periods, and estimated prevalence in each continent that had published articles by the time the database search was performed. This helps estimate the real role that Norovirus plays across the world.

By period, we observed a decreasing trend (24.2%) of Norovirus prevalence in America over the years, reducing from 24% in 2006-2008 to 18.2% in 2012-2015. Despite that, most Latin America countries ranged their prevalence between 20 – 40% over the years, which are higher than the 15% Norovirus prevalence found in a meta-analysis that used studies conducted in Latin America from 1989 – 2012 [80]. Although this review included all age groups, most participants were children < 5 years. Besides, the authors do not make it clear whether prevalence trends increased or decreased over the years. However, although our studied subjects are slightly different, the fact is Norovirus' role in AGE increased in Latin America in the past years according to our more recent results.

Yet, it was found an increasing Norovirus prevalence in Asia and Africa through the years, 19.5% and 18.4% respectively. Most cases were observed in Japan (> 40%). Although there was an increase in NoV cases in Africa, prevalence remained under 20%, responding for the lowest rates in our review. A meta-analysis involving articles from 1990 to 2016 compared NoV prevalence among high-income and low-income countries and showed that NoV cases decreased as income decreased [81]. Our results are consistent with this conclusion once there is great poverty in Africa and less NoV cases were found in this continent. Maybe it is due to the fact that more pathogens are responsible for causing more AGE cases in these regions, reducing the NoV proportion [12]. In Africa, Rotavirus still plays an important role in diarrhea, occupying the first cause position [82]. A literature review that used articles from 1990 to 2013, found NoV prevalence of 11% in Africa among patients of all ages [83]. This finding was lower

than ours, however they included studies that used either PCR or EIA as Norovirus detection method, which may have underestimated the real prevalence, once EIA is not an effective diagnostic method to detect Norovirus.

We did not find articles that met criteria in Europe during 2012-2015, however we observed a decrease (41.7%) of NoV cases from 2006 to 2011. The highest NoV prevalence calculated in our study was in Europe during 2006 – 2008. This period was the same when many countries, including those in Europe, were affected by a novel GII.4 strain of Norovirus [14], so this reduction found between the 2006 – 2008 and the 2009 – 2011 periods may be due to that and perhaps the 2009 – 2011 period comprises a more stable NoV prevalence to reflect reality in this continent.

Our review had several limitations due to the heterogeneity of the articles. We came up to 96 studies that could be used in our meta-analysis, however 32 had to be excluded because of the way the authors displayed their results over the years. Therefore, we were unable to extract NoV prevalence to include it in one of our 3 period division. If we had made a single 2006 – 2015 period study, we would have a greater pool of 104 349 participants and 17 860 NoV cases (17.1%), but we would not be able to assess Norovirus prevalence trends through time. Besides, many articles were excluded due to the fact that the authors categorize their samples in different age groups, being hard to extract any data when there is not an age group division pattern among the published reports. However, our review tries to minimize all this heterogeneity we observed and presents a more homogenous result.

Finally, our results are consistent with other meta-analysis described above and reinforce the fact that Norovirus is a leading cause of watery acute gastroenteritis across the world. Plus, the manner we presented our data can help estimate the NoV burden disease in each continent in order to develop preventive strategy afterwards.

Aknowledgements

This work was funded with a scholarship by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

References

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;
2. Doll MK, Gagneur A, Tapiéro B, Charest H, Gonzales M, Buckeridge DL, et al. Temporal Changes in Pediatric Gastroenteritis after Rotavirus Vaccination in Quebec. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):555–60.
3. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* [Internet]. 2015;33(18):2097–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.016>
4. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, et al. Rotavirus Vaccines and Health Care Utilization for Diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics* [Internet]. 2014;134(1):15–23. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3849>
5. Gurgel RQ, Ilozue C, Correia JB, Centenari C, Oliveira SMT, Cuevas LE. Impact of rotavirus vaccination on diarrhoea mortality and hospital admissions in Brazil. *Trop Med Int Heal*. 2011;16(9):1180–4.

6. Kumazaki M, Usuku S. Norovirus genotype distribution in outbreaks of acute gastroenteritis among children and older people: An 8-year study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:1–8.
7. Bucardo F, Reyes Y, Svensson L, Nordgren J. Predominance of norovirus and sapovirus in nicaragua after implementation of universal rotavirus vaccination. *PLoS One.* 2014;9(5):1–8.
8. McAtee CL, Webman R, Gilman RH, Mejia C, Bern C, Apaza S, et al. Burden of norovirus and rotavirus in children after rotavirus vaccine introduction, Cochabamba, Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(1):212–7.
9. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *N Engl J Med.* 2013;
10. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. 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. *Eur J Pediatr.* 2013;
11. Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD, Parashar UD. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLoS Medicine.* 2016.
12. Sharia M Ahmed, Aron J Hall, Anne E Robinson, Linda Verhoef, Prasanna Premkumar, Umesh D Parashar, Marion Koopmans BAL. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:725–30.
13. Mawatari M, Kato Y. Norovirus Gastroenteritis. *Emerg Infect Dis Clin Case Stud.* 2014;203–12.

14. Siebenga JJ, Vennema H, Zheng D, Vinjé J, Lee BE, Pang X, et al. Norovirus Illness Is a Global Problem: Emergence and Spread of Norovirus GII.4 Variants, 2001–2007. *J Infect Dis.* 2009;
15. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children ,5 Years of Age: A Systematic Review. *PLoS One.* 2013;8(9).
16. Riera-Montes M, O’Ryan M, Verstraeten T. Norovirus and Rotavirus disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;
17. Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, Hall AJ, Lee BY. Global economic burden of norovirus gastroenteritis. *PLoS One.* 2016;
18. Cortes-Penfield NW, Ramani S, Estes MK, Atmar RL. Prospects and Challenges in the Development of a Norovirus Vaccine. *Clin Ther.* 2017;39(8):1537–49.
19. Lee I, Kuntz G, Stevenson KB. Guideline for the Prevention and Control of Norovirus Gastroenteritis. *Prevention.* 2013;26(3):1–52.
20. Mans J, de Villiers JC, du Plessis NM, Avenant T, Taylor MB. Emerging norovirus GII.4 2008 variant detected in hospitalised paediatric patients in South Africa. *J Clin Virol.* 2010;49:258–64.
21. Puustinen L, Blazevic V, Huhti L, Szakal ED, Halkosalo A, Salminen M, et al. Norovirus genotypes in endemic acute gastroenteritis of infants and children in Finland between 1994 and 2007. *Epidemiol Infect.* 2012;140:268–75.
22. Kulkarni R, Patel A, Bhalla S, Chhabra P, Cherian S, Chitambar SD. Characterization of GII.4 noroviruses circulating among children with acute gastroenteritis in Pune, India:

- 2005-2013. *Infect Genet Evol.* 2016;37:161–73.
23. Nayak MK, Chatterjee D, Nataraju SM, Pativada M, Mitra U, Chatterjee MK, et al. A new variant of Norovirus GII.4/2007 and inter-genotype recombinant strains of NVGII causing acute watery diarrhoea among children in Kolkata, India. *J Clin Virol.* 2009;45:223–9.
 24. Iturriza-Gómara M, Elliot AJ, Dockery C, Fleming DM, Gray JJ. Structured surveillance of infectious intestinal disease in pre-school children in the community: “The Nappy Study.” *Epidemiol Infect.* 2009;137:922–31.
 25. Ramirez S, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C, Martella V, Arista S. Emerging GII.4 norovirus variants affect children with diarrhea in Palermo, Italy in 2006. *J Med Virol.* 2009;81:139–45.
 26. Kaplan NM, Kirby A, Abd-Eldayem SA, Dove W, Nakagomi T, Nakagomi O, et al. Detection and molecular characterisation of rotavirus and norovirus infections in Jordanian children with acute gastroenteritis. *Arch Virol.* 2011;156:1477–80.
 27. Al-Rashidi A, Chehadeh W, Szücs GG, Albert MJ. Different norovirus genotypes in patients with gastroenteritis in Kuwait. Vol. 85, *Journal of Medical Virology*. 2013. p. 1611–8.
 28. Abugalia M, Cuevas L, Kirby A, Dove W, Nakagomi O, Nakagomi T, et al. Clinical features and molecular epidemiology of rotavirus and norovirus infections in Libyan children. *J Med Virol.* 2011;83:1849–56.
 29. Trainor E, Lopman B, Iturriza-Gomara M, Dove W, Ngwira B, Nakagomi O, et al. Detection and molecular characterisation of noroviruses in hospitalised children in Malawi, 1997-2007. *J Med Virol.* 2013;85:1299–306.

30. Alam A, Qureshi SA, Vinjé J, Zaidi A. Genetic characterization of norovirus strains in hospitalized children from Pakistan. *J Med Virol.* 2016;88:216–23.
31. Santos VS, Gurgel RQ, Cavalcante SMM, Kirby A, Café LP, Souto MJ, et al. Acute norovirus gastroenteritis in children in a highly rotavirus-vaccinated population in Northeast Brazil. *J Clin Virol.* 2017;
32. Shioda K, Cosmas L, Audi A, Gregoricus N, Vinjé J, Parashar UD, et al. Population-based incidence rates of diarrheal disease associated with norovirus, sapovirus, and astrovirus in Kenya. *PLoS One.* 2016;1–20.
33. Zhirakovskaia E V., Tikunov AY, Bodnev SA, Klemesheva V V., Netesov S V., Tikunova N V. Molecular epidemiology of noroviruses associated with sporadic gastroenteritis in children in Novosibirsk, Russia, 2003-2012. *J Med Virol.* 2015;87:740–53.
34. Kittigul L, Pombubpa K, Taweekate Y, Yeephoo T, Khamrin P, Ushijima H. Molecular characterization of rotaviruses, noroviruses, sapovirus, and adenoviruses in patients with acute gastroenteritis in Thailand. *J Med Virol.* 2009;81:345–53.
35. Thongprachum A, Khamrin P, Chan-It W, Malasao R, Chaimongkol N, Okitsu S, et al. Emergence of Norovirus GII/4 2006a and 2006b variants in hospitalized children with acute gastroenteritis in Thailand. *Clin Lab.* 2013;59:271–6.
36. Chaimongkol N, Khamrin P, Malasao R, Thongprachum A, Kongsricharoern T, Ukarapol N, et al. Molecular characterization of norovirus variants and genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in Thailand. *J Med Virol.* 2014;86:1210–8.
37. Trang N V., Luan LT, Kim-Anh LT, Hau VTB, Nhung LTH, Phasuk P, et al. Detection and molecular characterization of noroviruses and sapoviruses in children admitted to

- hospital with acute gastroenteritis in Vietnam. *J Med Virol*. 2012;84:290–7.
38. Kamel AH, Ali MA, El-Nady HG, De Rougemont A, Pothier P, Belliot G. Predominance and circulation of enteric viruses in the region of greater Cairo, Egypt. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):1037–45.
 39. Montenegro S, Pineda S, Enríquez I, Enríquez N, Rivera N, Delgado C. Norovirus detection in children with community-acquired or nosocomial diarrhea at Guillermo Grant Benavente Hospital in Concepción, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(3):298–304.
 40. Jin M, Xie HP, Duan ZJ, Liu N, Zhang Q, Wu BS, et al. Emergence of the GII4/2006b variant and recombinant noroviruses in China. *J Med Virol*. 2008;80:1997–2004.
 41. Cheng W xia, Ye X hua, Yang X mei, Li Y ning, Jin M, Jin Y, et al. Epidemiological study of human calicivirus infection in children with gastroenteritis in Lanzhou from 2001 to 2007. *Arch Virol*. 2010;155:553–5.
 42. Dai Y chun, Hu G fang, Zhang X fu, Song C lei, Xiang W long, Wu X bo, et al. Molecular epidemiology of norovirus gastroenteritis in children in Jiangmen, China, 2005-2007. *Arch Virol*. 2011;156:1641–6.
 43. Zhu M, Cui S, Lin L, Xu B, Zhao J, Xia S, et al. Analysis of the aetiology of diarrhoea in outpatients in 2007, Henan province, China. *Epidemiol Infect*. 2013;141:540–8.
 44. Cho HG, Lee SG, Kim JE, Yu KS, Lee DY, Park PH, et al. Molecular epidemiology of norovirus GII.4 variants in children under 5 years with sporadic acute gastroenteritis in South Korea during 2006-2013. *J Clin Virol*. 2014;61:340–4.
 45. Lee JI, Chung J, Han TH, Song M, Hwang E. Detection of Human Bocavirus in Children Hospitalized because of Acute Gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2007;196:994–7.

46. Raboni SM, Augusto G, Damasio C, Ferreira CE, Pereira LA, Nogueira MB, et al. Acute gastroenteritis and enteric viruses in hospitalised children in southern Brazil: aetiology, seasonality and clinical outcomes. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro*. 2014;109(4):428–35.
47. Lu L, Zhong H, Xu M, Su L, Cao L, Dong N, et al. Molecular epidemiology of human calicivirus infections in children with acute diarrhea in Shanghai: A retrospective comparison between inpatients and outpatients treated between 2006 and 2011. *Arch Virol*. 2014;159:1613–21.
48. Tan D, Deng L, Wang M, Li X, Ma Y, Liu W. High prevalence and genetic diversity of noroviruses among children with sporadic acute gastroenteritis in Nanning City, China, 2010–2011. *J Med Virol*. 2015;87:498–503.
49. Zhang S, Chen T-H, Wang J, Dong C, Pan J, Moe C, et al. Symptomatic and Asymptomatic Infections of Rotavirus, Norovirus, and Adenovirus Among Hospitalized Children in Xi'an, China. *J Med Virol*. 2011;83:1476–84.
50. Fu J-G, Ai J, Zhang J, Wu Q-B, Qi X, Ji H, et al. Molecular Epidemiology of Genogroup II Norovirus Infection Among Hospitalized Children With Acute Gastroenteritis in Suzhou (Jiangsu, China) From 2010 to 2013. *J Med Virol*. 2016;88:954–60.
51. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(12):1121–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1206589>
52. Chhabra P, Samoilovich E, Yermalovich M, Chernyshova L, Gheorghita S, Cojocaru R, et al. Viral gastroenteritis in rotavirus negative hospitalized children <5 years of age from

- the independent states of the former Soviet Union. *Infect Genet Evol.* 2014;28:283–8.
53. Khamrin P, Thongprachum A, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Hayakawa S, et al. Detection of Human Bocavirus 1 and 2 From Children With Acute Gastroenteritis in Japan. *J Med Virol.* 2012;84:901–5.
 54. El Qazoui M, Oumzil H, Baassi L, El Omari N, Sadki K, Amzazi S, et al. Rotavirus and norovirus infections among acute gastroenteritis children in Morocco. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–9.
 55. Becker-Dreps S, Bucardo F, Vilchez S, Enrique Zambrana L, Liu L, Weber DJ, et al. Etiology of Childhood Diarrhea Following Rotavirus Vaccine Introduction: A Prospective, Population-Based Study in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1156–63.
 56. Soli KW, Maure T, Kas MP, Bande G, Bebes S, Luang-Suarkia D, et al. Detection of enteric viral and bacterial pathogens associated with paediatric diarrhoea in Goroka, Papua New Guinea. *Int J Infect Dis.* 2014;27:54–8.
 57. Yang SY, Hwang KP, Wu FT, Wu HS, Hsiung CA, Chang WC, et al. Epidemiology and Clinical Peculiarities of Norovirus and Rotavirus Infection in Hospitalized Young Children with Acute Diarrhea in Taiwan, 2009. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(6):506–14.
 58. Chen CJ, Wu FT, Huang YC, Chang WC, Wu HS, Wu CY, et al. Clinical and epidemiologic features of severe viral gastroenteritis in children: A 3-year surveillance, multicentered study in Taiwan with partial rotavirus immunization. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(33):1–7.
 59. Moyo S, Hanevik K, Blomberg B, Kommedal O, Vainio K, Maselle S, et al. Genetic

- diversity of norovirus in hospitalised diarrhoeic children and asymptomatic controls in Dar es Salaam, Tanzania. *Infect Genet Evol.* 2014;26:340–7.
60. Çöl D, Biçer S, Çiler G, Ş E, Giray T, Im Gürol Y, et al. Annual report on norovirus in children with acute gastroenteritis in 2009 and their genotypes in Turkey. *Le Infez Med.* 2013;(4):261–9.
 61. Vu Tra My P, Thompson C, Le Phuc H, Thi Ngoc Tuyet P, Vinh H, Van Minh Hoang N, et al. Endemic Norovirus Infections in Children, Ho Chi Minh City, Vietnam, 2009–2010. *Emerg Infect Dis.* 2009;19(6):977–80.
 62. Donà D, Mozzo E, Scamarcia A, Picelli G, Villa M, Cantarutti L, et al. Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis Compared with Adenovirus and Norovirus Gastroenteritis in Italian Children: A Pediatric Study. *Int J Pediatr.* 2016;1–10.
 63. Chen Y, Li Z, Han D, Cui D, Chen X, Zheng S, et al. Viral agents associated with acute diarrhea among outpatient children in southeastern china. *Pediatr Res.* 2013;32(7):285–90.
 64. Alam MM, Khurshid A, Shaukat S, Rana MS, Sharif S, Angez M, et al. Viral etiologies of acute dehydrating gastroenteritis in pakistani children: Confounding role of parechoviruses. *Viruses.* 2015;7:378–93.
 65. Rahman M, Rahman R, Nahar S, Hossain S, Ahmed S, Golam Faruque AS, et al. Norovirus diarrhea in Bangladesh, 2010–2014: prevalence, clinical features, and genotypes. *J Med Virol.* 2016;88:1742–50.
 66. Zhang P, Chen L, Fu Y, Ji L, Wu X, Xu D, et al. Clinical and molecular analyses of norovirus-associated sporadic acute gastroenteritis: The emergence of GII.17 over GII.4, Huzhou, China, 2015. *BMC Infect Dis [Internet].* 2016;16(1):1–8. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2033-x>

67. Dábilla N, Nunes Vieira Almeida T, Carvalho Rebouças Oliveira A, Kipnis A, Neres Silva T, Souza Fiaccadori F, 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.* 2017;87:60–6.
68. Grytdal SP, DeBess E, Lee LE, Blythe D, Ryan P, Biggs C, et al. Incidence of norovirus and other viral pathogens that cause acute gastroenteritis (AGE) among kaiser permanente member populations in the United States, 2012-2013. *PLoS One.* 2016;1–12.
69. Lee YW, Yang SI, Kim JM, Kim JY. Clinical Features and Role of Viral Isolates from Stool Samples of Intussuception in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(3):162–70.
70. Jain S, Thakur N, Grover N, Vashist J, Changotra H. Prevalence of rotavirus, norovirus and enterovirus in diarrheal diseases in Himachal Pradesh, India. *Virus Dis.* 2016;27(1):77–83.
71. Kim GH, Byeon JH, Lee DY, Jeong HJ, Eun BL. Norovirus in benign convulsions with mild gastroenteritis. *Ital J Pediatr.* 2016;42:1–5.
72. Xu-Hui Zhu, Lei Tian, Zhong-Ju Cheng, Wei-Yong Liu, Song Li, Wei-Ting Yu, Wen-Qian Zhang, Xu Xiang Z-YS. Viral and Bacterial Etiology of Acute Diarrhea among Children under 5 Years of Age in Wuhan, China. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(16):1939–44.
73. Chan MCW, Leung TF, Kwok AK, Lee N, Chan PKS. Characteristics of patients infected with norovirus GII.4 Sydney 2012, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis.*

- 2014;20(4):658–61.
74. Sung K, Kim JY, Lee YJ, Hwang EH, Park JH. High Incidence of *Staphylococcus aureus* and Norovirus Gastroenteritis in Infancy: A Single-Center, 1-Year Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(3):140–6.
 75. Zaghloul MZ, El-Sahn SF, Galal ZA. Coinfection of rotavirus group A, norovirus and adenovirus in Egyptian children with gastroenteritis. *Life Sci J*. 2013;10(2):848–52.
 76. Shen H, Zhang J, Li Y, Xie S, Jiang Y, Wu Y, et al. The 12 gastrointestinal pathogens spectrum of acute infectious diarrhea in a sentinel hospital, Shenzhen, China. *Front Microbiol*. 2016;7:1–9.
 77. Yi J, Wahl K, Sederdahl BK, Jerris RR, Kraft CS, Mccracken C, et al. Molecular epidemiology of norovirus in children and the elderly in Atlanta, Georgia, United States. *J Med Virol*. 2016;88:961–70.
 78. Nasab SDM, Sabahi F, Makvandi M, Samiee SM, Nadji SA, Ravanshad M. Epidemiology of rotavirus-norovirus co-infection and determination of norovirus genogrouping among children with acute gastroenteritis in Tehran, Iran. *Iran Biomed J*. 2016;20(5):280–6.
 79. Zhang SX, Li L, Yin JW, Jin M, Kong XY, Pang LL, et al. Emergence of human caliciviruses among diarrhea cases in southwest China. *BMC Infect Dis*. 2016;16.
 80. O’Ryan M, Riera-Montes M, Lopman B. Norovirus in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2017;36(2):127–34. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201702000-00001>
 81. Nguyen GT, Phan K, Teng I, Pu J, Watanabe T. A systematic review and meta-analysis

- of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Med (United States)*. 2017;96(40):1–6.
82. Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, Page N, Seheri M, Mphahlele J, et al. Etiology of severe acute watery diarrhea in children in the global rotavirus surveillance network using quantitative polymerase chain reaction. *J Infect Dis*. 2017;216(2):220–7.
83. Kabue JP, Meader E, Hunter PR, Potgieter N. Human Norovirus prevalence in Africa: A review of studies from 1990 to 2013. *Trop Med Int Heal*. 2016;21(1):2–17.

Supporting Information

S1 Table. Search strategy.

S2 Table. Global Norovirus prevalence among children < 5 years old.

Tables and Figures

S1 Table. Search strategy.

Search strategy PubMed

Search	Query	Items found
#1	("Norovirus"[MeSH] OR (Noroviruses) OR (Norwalk-like Viruses) OR (Norwalk like Viruses) OR (Small Round-Structured Viruses) OR (Round-Structured Viruses, Small) OR (Small Round Structured Viruses))) OR ("Caliciviridae Infections"[MeSH] (Infections, Caliciviridae) OR (Caliciviridae Infection) OR (Infection, Caliciviridae) OR (Infections, Calicivirus) OR (Calicivirus Infection) OR (Infection, Calicivirus) OR (Calicivirus Infections)) AND (full text[sb] AND ("2006/01/01"[PDat] : "2015/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh])	2784

Search strategy SCOPUS

Search	Query	Items found
#1	History Search Terms(TITLE-ABS-KEY (norovirus) OR TITLE-ABSKEY (caliciviridae infections)) AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2017	3576

Search strategy LILACS

Search	Query	Items found
#1	(tw:((mh:"Norovirus") OR (mh: b04.820.095.550) OR (mh: b04.909.777.162.550) OR (mh:"vírus norwalk-like") OR (mh: "vírus semelhantes ao vírus norwalk") OR (mh:"vírus semelhantes ao norwalk") OR (mh: "vírus pequenos de estrutura arredondada")))) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "IBECs" OR "LIS" OR "SES-SP") AND year_cluster:("2012" OR "2011" OR "2013" OR "2014" OR "2015" OR "2016" OR "2010" OR "2008" OR "2009" OR "2007" OR "2006")) AND (instance:"regional")	52

S2 Table. Global Norovirus prevalence among children < 5 years old.

Author	Sample Collection	Continent	Prevalence
	Period		
Aksara Thongprachum et al.	2006	Asia	20,50%
Amirah Al-Rashidi et al.	2006 - 2011	Asia	8,20%
Amna Alam et al.	2006 - 2008	Asia	16,10%
Aziza H. Kamel et al.	2006 - 2007	Africa	10,10%
Becker-Dreps et al.	2010 - 2011	Central America	20,20%
Casey L. McAtee et al.	2010 - 2011	South America	37,90%
Chaimongkol et al.	2007 - 2011	Asia	15,90%
Chhabra et al.	2009	Europe	21,80%
Chi-Jung Chen et al.	2009 - 2011	Asia	14,90%
D. Dona et al.	2010 - 2011	Europe	19,60%
Defne Çol et al.	2009	Europe	10,70%
Dongmei Tan et al.	2010 - 2011	Asia	28,50%
Eamonn Trainor et al.	2006 - 2007	Africa	8,40%
Elena V. Zhirakovskaia et al.	2006 - 2012	Asia	13,50%
Filemón Bucardo et al.	2009 - 2010	Central America	23,90%
Gun-Há Kim et al.	2012 - 2015	Asia	58,00%
Han-Gil Cho et al.	2006 - 2013	Asia	11,70%
Hongwei Shen et al.	2014 - 2015	Asia	12,10%
Jae in Lee et al.	2006	Asia	24,90%
Janet Mans et al.	2008	Africa	15,80%
Jian-Guang Fu et al.	2010 - 2013	Asia	26,90%

Jumi Yi et al.	2012 - 2013	North America	12,40%
Kevin W. Soli et al.	2009 - 2010	Oceania	14,60%
Kyoung Sung et al.	2013	Asia	12,20%
L. Puustinem et al.	2006 - 2007	Europe	53,80%
Leera Kittigul et al.	2006 - 2007	Asia	12,30%
Lijuan Lu et al.	2009 - 2011	Asia	29,90%
M. Iturriza-Gomana et al.	2006 - 2007	Europe	24,50%
M. Zhu et al.	2007	Asia	5,50%
Makoto Kumazaki et al.	2007 - 2015	Asia	61,20%
Margareth K. Doll et al.	2012 - 2014	North America	25,50%
Maria El Qazoui et al.	2011	Africa	16,10%
Martin C. W. Chan et al.	2012 - 2013	Asia	100,00%
Miao Jin et. al	2006 - 2007	Asia	10,30%
Mohamed Abugalia et al.	2007 - 2008	Africa	19,80%
Mona Z. Zaghloul et al.	2012 - 2013	Africa	18,70%
Muhammad Masroor Alam et al.	2009 - 2010	Asia	19,50%
Mukti Kant Nayak et al.	2006 - 2007	Asia	18,90%
Mustafizur Rahman et al.	2010 - 2014	Asia	27,20%
Nasser M. Kaplan et al.	2006 - 2007	Asia	14,10%
Nathânia Dábilla et al.	2014 - 2015	South America	18,80%
Ngugen V. Trang et al.	2007 - 2008	Asia	35,90%
Pattara Khamrin et al.	2009 - 2010	Asia	6,20%
Payne et al.	2009 - 2010	North America	21,50%
Peng Zhang et al.	2015	Asia	25,50%
Phan Vu Tra My et al.	2009 - 2010	Asia	20,60%

Ruta Kulkarni et al.	2006 - 2013	Asia	7,90%
Sabrina Moyo et al.	2010 - 2011	Africa	18,30%
Scott P. Grytdal et al.	2012 - 2013	North America	11,80%
Seyed Dawood Mousavi Nasab et al.	2013 - 2014	Asia	8,80%
Shioda k et al.	2007 - 2009	Africa	36,30%
Shu-Yan Yang et al.	2009	Asia	14,60%
Shun - Xian Zhang et al.	2014 - 2015	Asia	11,20%
Shuwan Zhang et al.	2009 - 2010	Asia	20,40%
Sônia Maria Raboni et al.	2010 - 2011	South America	8,40%
Sônia Montenegro et al.	2007 - 2008	South America	30,80%
Stefania Ramirez et al.	2006	Europe	28,90%
Swapnil Jain et al.	2013 - 2015	Asia	3,60%
Victor Santos et al.	2006 - 2013	South America	21,70%
Wei-xia Cheng et al.	2006 - 2007	Asia	13,30%
Xu-Hui Zhu et al.	2014 - 2015	Asia	36,70%
Ying-Chun Dai et al.	2006 - 2007	Asia	15,60%
Yong Wook Lee et al.	2012 - 2013	Asia	4,20%
Yu Chen et al.	2010	Asia	12,60%

Fig 1. Flow diagram of study selection.

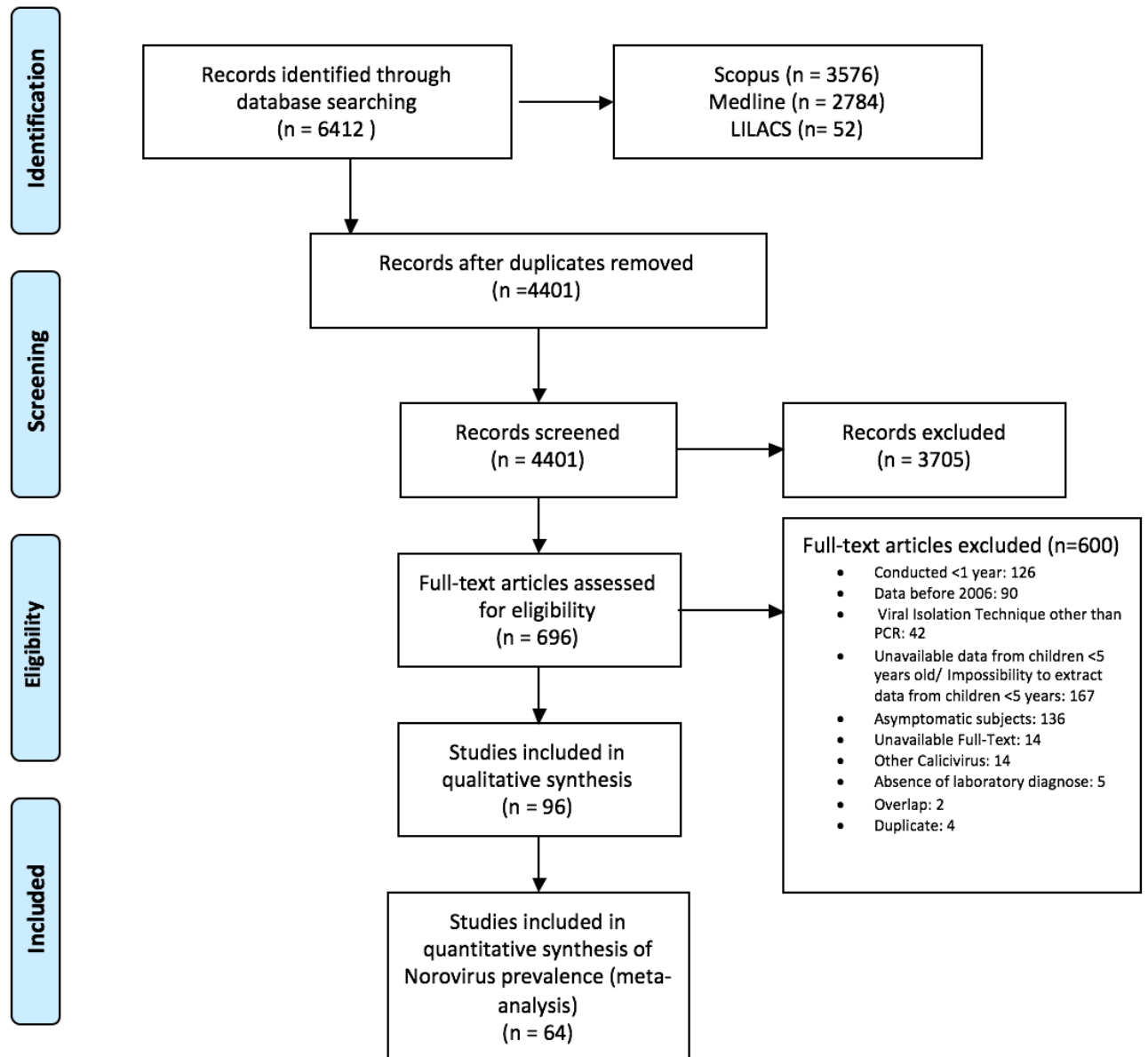


Fig 2. Norovirus prevalence from 2006 to 2008.

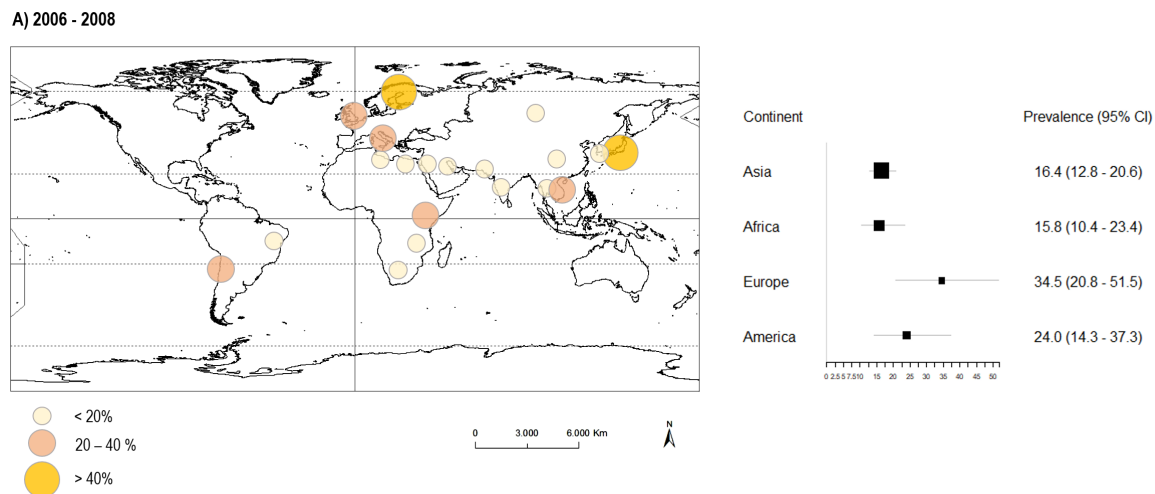


Fig 3. Norovirus prevalence from 2009 to 2011.

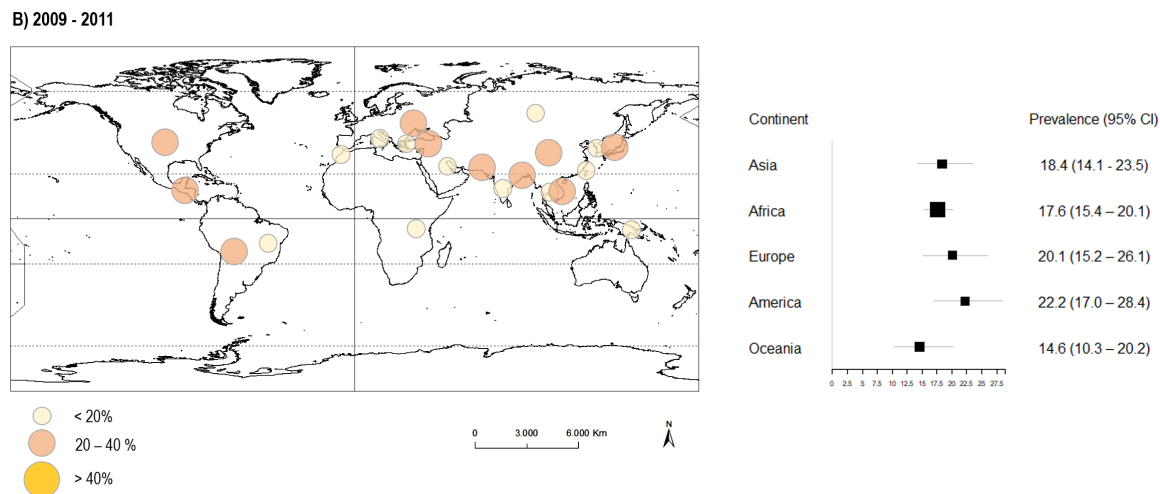


Fig 4. Norovirus prevalence from 2012 to 2015.

