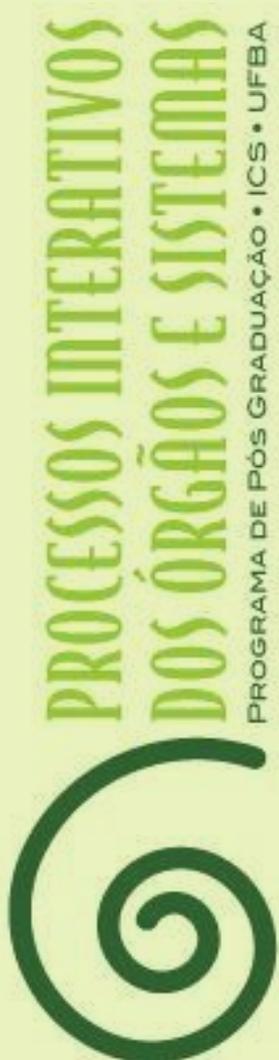


UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

Gisele Barreto Lopes Menezes



**PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE (VHE) EM
DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES ATENDIDOS EM
SERVIÇOS AMBULATORIAIS DE REFERÊNCIA EM
SALVADOR-BA**

Salvador
2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**

Gisele Barreto Lopes Menezes

**PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE (VHE) EM
DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES ATENDIDOS EM SERVIÇOS
AMBULATORIAIS DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA**

Salvador
2022

Gisele Barreto Lopes Menezes

**PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE (VHE) EM
DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES ATENDIDOS EM SERVIÇOS
AMBULATORIAIS DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Schinoni

Salvador
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M541p Menezes, Gisele Barreto Lopes.
Prevalência do vírus da hepatite (VHE) em diferentes grupos de pacientes atendidos em serviços ambulatoriais de referência em Salvador-BA. / Gisele Barreto Lopes Menezes. – Salvador (BA), 2022.
101 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Maria Isabel Schinoni
Tese (Doutorado) – PPGPIOS/UFBA

1. VHE. 2. VHC. 3. VHB. 4. HAI. 5. DILLI e transplantados. I.
Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. II. Schinoni,
Maria Isabel. III. Título.

CDU 616.36-002 (043.2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



PROCESSOS ITERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE TESE

GISELE BARRETO LOPES MENEZES

PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE (VHE) EM DIFERENTES GRUPOS DE
PACIENTES ATENDIDOS EM SERVIÇOS AMBULATORIAIS DE REFERÊNCIA EM
SALVADOR-BA

Salvador, Bahia, 25 de novembro de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Desafinado by:

Maria Isabel Schinoni

PROFA. DRA. MARIA ISABEL SCHINONI (Examinadora Interna)

Desafinado by:

Songeli Menezes Freire

PROFA. DRA. SONGELI MENEZES FREIRE (Examinadora Interna)

Desafinado by:

Delvone Freire Gil Almeida

PROFA. DRA. DELVONE FREIRE GIL ALMEIDA (Examinadora Externa)

Desafinado by:

Maurício de Souza Campos

PROF. DR. MAURÍCIO DE SOUZA CAMPOS (Examinador Externo)

Desafinado by:

Sidelcina Rugieri Pacheco

PROFA. DRA. SIDELCINA RUGIERI PACHECO (Examinadora Externa)

“Quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia”.

João Guimarães Rosa

Dedico

Às minhas filhas, razão da minha vida, por todo amor e alegrias
compartilhadas.

Ao meu esposo Darlan, por todo amor, carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado coragem e força nos momentos difíceis.

À Profa. Dra. Maria Isabel Schinoni, pela orientação, confiança, incentivo e maneira humanizada de conduzir a educação.

Aos meus pais, pelo amor e apoio muito importantes para minha formação.

Aos meus irmãos, por todo carinho e atenção.

Aos voluntários que participaram deste estudo, tornando possível a execução deste trabalho.

Ao HUPES e ao Hospital Português, pela colaboração estabelecida, permitindo o contato com os voluntários.

À Dra. Delvone Almeida, pelo incentivo à pesquisa e pela participação nas entrevistas dos pacientes.

Aos alunos de Iniciação Científica, Douglas Lima e Caroline Correia, pelo apoio na execução da pesquisa e pela participação nas entrevistas dos pacientes.

À Maria de São Pedro, pela realização das coletas das amostras dos voluntários.

Aos funcionários do Laboratório LabImuno do ICS, pelo apoio e pelo treinamento com o teste de ELISA.

À bióloga Sidelcina Rugiere, pela amizade e pelo apoio durante a execução deste trabalho.

Às colegas docentes da Universidade Católica do Salvador, especialmente Érika Pedreira, Amanda Valente, Sheila Fontes e Verena Galvão, pelo incentivo e apoio dados durante esta jornada.

À Coordenação do Curso de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas e aos demais professores, por todo conhecimento transmitido ao longo do curso.

Aos secretários do curso de Pós-graduação, pela dedicação e apoio aos alunos.

Aos colegas do curso de Pós-graduação, pela amizade, pelo carinho e pelos bons momentos compartilhados.

Aos meus amigos, pela companhia constante e compreensão a mim oferecida.

À minha família, por tudo que ela representa, por todo o apoio, amor e confiança.

Aos demais que, embora não foram citados, contribuíram de alguma forma para minha formação profissional e pessoal.

MENEZES, Gisele Barreto Lopes. **Prevalência do vírus da hepatite (VHE) em diferentes grupos de pacientes atendidos em serviços de referência em Salvador-BA.** 2022. Orientadora: Maria Isabel Schinoni. 101 f. il. Tese (Doutorado em Processos Interativos em Órgãos e Sistemas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

RESUMO

Introdução: O vírus da hepatite E (VHE) apresenta uma ampla distribuição mundial. Embora, geralmente, apresente um curso agudo, existe um potencial para cronicidade, como é o caso de pacientes com doença hepática prévia, imunocomprometidos e gestantes. Ademais, os estudos sobre a epidemiologia da infecção por esse vírus, especialmente nesses grupos de pacientes, são escassos no Brasil. **Objetivo:** Determinar a prevalência do vírus da hepatite E em diferentes grupos de pacientes (portadores do vírus da hepatite C, do vírus da hepatite B, da hepatite autoimune (HAI), em pacientes com lesão hepática induzida por drogas e em transplantados hepáticos); e investigar a presença do VHE-RNA, relacionando com achados clínicos, sociodemográficos e hábitos de vida. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal, compreendendo uma amostra de 301 voluntários do centro universitário de referência em Hepatologia e 142 transplantados de fígado da Unidade de Transplante Hepático, ambos da Bahia. A detecção de anti-VHE IgM e IgG foi determinada por meio do ELISA e para a detecção do VHE-RNA, utilizou-se a técnica de PCR em tempo real *One-step*. **Resultados:** As prevalências anti-VHE IgG, categorizadas por grupos, foram: VHC de 13,2%, VHB de 13%, HAI de 8,1, DILI com 21,1 e transplantados de fígado com 11,3%, enquanto as soroprevalências para anti VHE IgM foram: VHC com 0,9 %, VHB com 3,8 %, HAI com 0%, DILI com 5,3% e transplantados de fígado com 0,7%. O VHE-RNA não foi detectado dentre os participantes do estudo. Os pacientes com hepatite crônica pelo VHC e sorologia IgG VHE positiva apresentaram níveis de transaminases mais elevados em 66,7% (10/15) dos casos, enquanto os soronegativos em 42,4% (42/99) dos casos ($p < 0,05$). A fibrose hepática com estágio 3 esteve presente em 25% dos pacientes com anti-VHE positivo e em apenas 13,5% dos anti-VHE negativo. Os transplantados hepáticos apresentaram elevação em TGO 50 % (8/16, $p < 0,05$) e TGP 37,5% (6/16, $p = 0,075$) dos casos soropositivos; e TGO em 25,4% (32/126) e TGP 19,8% (25/125) dos casos soronegativos. O consumo de caça foi relatado por 50% dos pacientes com sorologia positiva e por 32,7% dos pacientes ou com sorologia negativa. O contato com suínos foi relatado em 37,5% (6/16) dos anti-VHE IgG positivos transplantados do fígado e em 0,8% (1/126) dos anti-VHE IgG negativos ($p < 0,05$). **Conclusões:** A prevalência do anti-VHE IgG, entre os diferentes grupos de pacientes, demonstrou-se elevada. A infecção aguda foi observada nos resultados positivos para anti VHE IgG/IgM concomitantemente associada a níveis elevados de TGO/TGP. As transaminases estiveram aumentadas mais comumente nos soropositivos para o VHE, ademais, os parâmetros clínicos e bioquímicos demonstraram pior prognóstico dentre os infectados pelo VHE. Os resultados deste estudo indicam a necessidade do desenvolvimento de estudos para investigar os parâmetros clínicos e bioquímicos associados à infecção pelo VHE, bem como para entender a presença do VHE em animais domésticos e selvagens e, assim, contribuir para o entendimento da epidemiologia do VHE em nosso meio.

Palavras-chave: VHE, VHC, VHB, HAI, DILLI e transplantados.

MENEZES, Gisele Barreto Lopes. **Prevalence of the hepatitis virus (HEV) in different groups of patients treated at referral services in Salvador-BA.** 2022. Tutor: Maria Isabel Schinoni. 101 f. il. Thesis (Doctorate in Interactive Processes of Organs and Systems) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia Salvador, 2024.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis E virus (HEV) has an extensive worldwide distribution and potential for chronicity in some cases, such as patients with previous liver disease, the immunocompromised, and pregnant women. Furthermore, studies on the epidemiology of HEV infection, especially in these groups of patients, are scarce in Brazil. **Objective:** To determine the prevalence of HEV in different groups of patients (carriers of hepatitis C virus, hepatitis B virus, autoimmune hepatitis (AIH), patients with drug-induced liver injury, and liver transplant recipients) and to investigate the presence of the HCV-RNA; relation to clinical, sociodemographic, and lifestyle findings. **Materials and methods:** This is a cross-sectional study. A sample of 301 volunteers from the university referral center for hepatology and 142 liver transplant recipients from the Hepatic Transplantation Unit, both in Bahia. The detection of anti-HEV IgM and IgG was determined by ELISA for the detection of HEV-RNA, the One-step real-time PCR technique was used. **Results:** The prevalence of anti-HEV IgG categorized by groups were: HCV with 13.2%, HBV with 13%, AIH with 8.1%, DILI with 21.1%, and liver transplants with 11.3%. Meanwhile, the seroprevalences for anti HEV IgM were: HCV with 0.9%, HBV with 3.8%, AHI with 0%, DILI with 5.3% and liver transplants with 0.7%. HEV-RNA was not detected among study participants. Patients with chronic hepatitis by HCV and positive HCV IgG serology showed an increase in transaminases in 66.7% (10/15) of the cases, while the seronegative ones in 42.4% (42/99) of the cases ($p < 0.05$). Grade 3 fibrosis was present in 25% of anti-HEV positive patients and in only 13.5% of anti-HEV negative patients. Among the liver transplant recipients, 50% (8/16) and 37.5% (6/16) of the seropositive cases showed an increase in TGO; and TGO in 25.4% (32/126) and TGP 19.8% (25/125) of seronegative cases. Consumption of game meat was reported by 50% of patients with positive serology and by 32.7% of patients or with negative serology. Contact with swine was reported in 37.5% (6/16) of anti-HEV IgG positive liver transplants and in 0.8% (1/126) of anti-HEV IgG negative ($p < 0.05$). **Conclusions:** The prevalence of anti-HEV IgG among the different groups of patients was high. Acute infection was observed through positive results for anti HEV IgG/IgM concomitantly, associated with high levels of TGO/TGP. Transaminases were increased more commonly in HEV seropositive patients and, in addition, clinical and biochemical parameters showed a worse prognosis among those infected with HEV. Our data indicate the need for further studies to investigate the clinical and biochemical parameters associated with HEV infection, as well as to understand the presence of HEV in domestic and wild animals and thus contribute to the understanding of the epidemiology of HEV in our environment.

Keywords: HEV; HCV; HBV; AIH; DILLI and transplanted

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TEXTO DA TESE

Figura 1	Estrutura genômica do VHE	18
Figura 2	Curso da infecção aguda pelo vírus da hepatite E	25

ARTIGO 2

Figura 1	Frequência da etiologia do transplante hepático na amostra estudada	62
-----------------	---	----

LISTA DE TABELAS

TEXTO DA TESE

Tabela 1	Dados de prevalência da Hepatite E em estudos publicados no Brasil	22
-----------------	--	----

ARTIGO 1

Tabela 1	Soroprevalência de Anti-VHE IgG e IgM em diferentes grupos de pacientes	42
Tabela 2	Características demográficas e sorológicas de pacientes	44
Tabela 3	Fatores associados ao comportamento e exposição de paciente com sorologia para o Anti-VHE IgG	46
Tabela 4	Dados laboratoriais e sorológicos por grupos de pacientes	47
Tabela 5	Características do estágio de fibrose dos pacientes	48

ARTIGO 2

Tabela 1	Dados sóciodemográficos de 142 pacientes transplantados hepáticos da cidade de Salvador – Ba	61
Tabela 2	Relação entre as características gerais do pós-transplante e anti-VHE IgG em pacientes transplantados hepáticos da cidade de Salvador – Ba	63
Tabela 3	Fatores associados ao comportamento e exposição para o VHE em pacientes transplantados hepáticos da cidade de Salvador – Ba	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIHA	Anemia hemolítica autoimune
Anti-VHE	Anticorpo contra o Vírus da Hepatite E
DAF	Doença alcóolica do fígado
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcóolica
DILI	Lesão hepática induzida por drogas (<i>drug-induced liver injury</i>)
ELISA	Ensaio imunoenzimático (<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>)
FA	Fosfatase alcalina
G-6-PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GGT	Gama glutamil transferase
HAI	Hepatite autoimune
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORFs	Fase aberta para leitura (<i>Open reading frame</i>)
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RCA	Rejeição celular aguda.
RT-PCR	Reação em cadeia polimerase pós transcriptase reversa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VHE	Vírus da Hepatite E
VHE-RNA	RNA do Vírus da Hepatite E

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	15
3 OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4 REVISÃO DE LITERATURA	17
4.1 HISTÓRICO.....	17
4.2 O VÍRUS DA HEPATITE E	17
4.3 EPIDEMIOLOGIA.....	19
4.4 TRANSMISSÃO	23
4.5 HISTÓRIA NATURAL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	24
4.6 HEPATITE E EM GESTANTES	25
4.7 HEPATITE E EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA PRÉ-EXISTENTE	26
4.8 HEPATITE E x LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS	27
4.9 HEPATITE E EM IMUNOSSUPRIMIDOS	27
4.10 HEPATITE E DENTRE TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS	28
4.11 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS.....	29
4.12 DIAGNÓSTICO.....	31
4.13 TRATAMENTO.....	32
4.14 PREVENÇÃO	33
5 METODOLOGIA	35
5.1 TIPO DE ESTUDO	35
5.2 LOCAL DO ESTUDO	35
5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
5.4 AMOSTRA	35
5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
5.7 DETECÇÃO DE ANTICORPO ANTI-VHE IgG e IgM	36
5.8 DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO VHE-RNA	36
5.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	37
6 RESULTADOS	38
6.1 ARTIGO 1.....	38
6.2 ARTIGO 2.....	566
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	722
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICES	855
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	866
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO	888
ANEXOS	93
ANEXO A – PARECER COBUSTANCIADO DO CEP – HOSPITAL UNIVESTITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS	94
ANEXO B – PARECER COBUSTANCIADO DO CEP – HOSPITAL PORTUGUÊS	99

1 INTRODUÇÃO

Os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que, aproximadamente, 20 milhões de pessoas se infectem pelo vírus da hepatite E (VHE) a cada ano, com 3 milhões de casos sintomáticos e 56.600 casos de óbitos (World Health Organization, 2022).

Os conhecimentos prévios indicavam que a infecção causada pelo VHE era aguda e autolimitada, no entanto, alguns estudos sugerem a possibilidade desenvolvimento de hepatite crônica (European Association for the Study of the Liver, 2018; Ahemed *et al.*, 2015) e hepatite fulminante em gestantes, idosos e em indivíduos que cursam com hepatite crônica subjacente (Bricks *et al.*, 2018; Costa *et al.*, 2021; Hardtke *et al.*, 2018; Kiesslich *et al.*, 2002).

A transmissão do VHE ocorre preferencialmente por via entérica, sendo a água e os alimentos contaminados os principais veiculadores da doença. A transmissão pelo VHE está associada a países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, especialmente em localidades com condições sanitárias inadequadas (Purdy; Khudyakov, 2011). No entanto, em países desenvolvidos, existem evidências de transmissão associadas ao consumo de carne de porco contaminada, sendo a infecção pelo VHE considerada zoonose (Wenzel *et al.*, 2011). Estudos recentes associam a infecção pelo VHE à transmissão parenteral (Hewitt *et al.*, 2014; Ben-Ayed *et al.*, 2015). Embora seja considerada incomum, já existem evidências da transmissão vertical, onde a infecção e a mortalidade de crianças nascidas de mães com hepatite E é elevada (Patra *et al.*, 2007; Khuroo *et al.*, 1995).

Os estudos de soroprevalência da hepatite E no Brasil demonstram ampla variedade de dados e diversidade de população estudada (Tengan *et al.*, 2019). Nos grupos representativos da população geral, observaram-se prevalências variando de 2,4 a 12,9% (PASSOS *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2002; Vitral *et al.*, 2014), enquanto são observadas elevadas prevalências entre pacientes com doença hepática pelo vírus da hepatite C (VHC) de 10,2% (BRICKS *et al.*, 2018), em pacientes com e sem cirrose de 13,2% (Bricks *et al.*, 2019), em pacientes de diferentes grupos de risco de 19,5% (Costa *et al.*, 2021) e em transplantados hepáticos foi de 8,2% (Moraes *et al.*, 2021).

Essa ampla variação das taxas de soroprevalência, observadas em diferentes regiões do país, dificultam a interpretação da magnitude da infecção no país. Adicionalmente, não existe uma política pública e inclusão da investigação epidemiológica na prática clínica. Portanto, os estudos com foco nos dados epidemiológicos contribuem no entendimento da distribuição do VHE no país. Por isso, o presente estudo tem o objetivo de determinar a prevalência do VHE

em diferentes grupos de pacientes do estado da Bahia, relacionando com achados clínicos, sociodemográficos e de hábitos de vida.

2 JUSTIFICATIVA

A infecção pelo VHE reemergiu nos últimos anos, em especial quando foi associada à transmissão zoonótica, sobretudo na Europa e no Ocidente. Na região do Oriente, a infecção era considerada endêmica, sendo posteriormente considerada uma zoonose. Estudos para compreender o mecanismo de transmissão e a epidemiologia dessa infecção estão sendo desenvolvidos. No entanto, existe uma escassez de estudos com o objetivo de avaliar a prevalência do VHE no Brasil, o que demonstra a necessidade do desenvolvimento de estudos que investiguem a situação dessa infecção no país.

Embora a infecção pelo VHE seja considerada autolimitada e de cura espontânea, existem relatos na literatura do desenvolvimento de cronificação e maior gravidade da doença em alguns grupos de pacientes, como portadores de hepatite autoimune (HAI), hemodialisados, transplantados, imunocomprometidos e gestantes (Hering *et al.*, 2014; De Niet *et al.*, 2012; Calisti *et al.*, 2017). Portanto, estudos com o objetivo de compreender a epidemiologia molecular da infecção em diferentes grupos de pacientes irão contribuir para o entendimento do curso clínico e história natural da hepatite E.

3 OBJETIVOS

Esta seção compreende os objetivos estabelecidos para desenvolvimento deste estudo, considerando o método adotado.

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil soroepidemiológico e molecular do VHE em diferentes grupos de pacientes: portadores de hepatite autoimune (HAI), infectados pelo vírus da hepatite C (VHC), pelo vírus da hepatite B (VHB), paciente com lesão hepática induzida por drogas (Drug-Induced Liver Injury - DILLI) e transplantados hepáticos, na cidade de Salvador-BA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência dos marcadores sorológicos anti-VHE IgG e IgM nos diferentes grupos de pacientes.
- Verificar os fatores clínicos associados à infecção pelo VHE entre os grupos de pacientes estudados.
- Analisar os fatores sociodemográficos e os hábitos de vida associados à infecção pelo VHE entre os grupos de pacientes estudados.
- Detectar e genotipar o VHE-RNA entre os grupos de pacientes estudados.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção compreende o referencial teórico levantado na literatura pertinente, para embasar este estudo.

4.1 HISTÓRICO

No ano de 1978, no vale da Caxemira na Índia, ocorreram casos de hepatite aguda de transmissão oral-fecal, no qual estiveram ausentes os marcadores sorológicos para os vírus da hepatite A e B, sendo por isso denominados de hepatite não-A não-B (Khuroo, 1980). Desde então, alguns estudos demonstram a presença de um vírus hepatotrópico associado à transmissão entérica (Kane *et al.*, 1984; Sreenivasan *et al.*, 1984; Panda *et al.*, 1989).

No ano de 1983, a infecção pelo VHE foi induzida e o vírus visualizado por microscopia eletrônica pela primeira vez, por Balayan e colaboradores (ano), mediante a administração de um *pool* de material fecal, obtidos de soldados soviéticos que apresentavam um quadro de infecção aguda denominada não-A não B, em um voluntário imune ao VHA. Partículas esféricas de 27-32 nm de diâmetro foram observadas nas fezes do voluntário e os marcadores sorológicos para os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite A (VHA) não foram detectados. O material fecal do voluntário foi inoculado em macaco *Cynomolgus*, no qual a infecção foi induzida e as partícula virais visualizadas.

Somente em 1991, o genoma viral foi clonado e sequenciado, confirmando sua associação etiológica com os casos de hepatite não-A e não-B de transmissão entérica (Tam *et al.*, 1991), tornando possível o desenvolvimento de testes diagnósticos para identificação do VHE.

Mais tarde, em 1992, o teste sorológico do anti-VHE para as classes de IgG e IgM foi desenvolvido, a partir de amostras obtidas em surtos ocorridos no México, na Birmânia, na Somália e no Paquistão. O anti-VHE foi confirmado após a inoculação com várias cepas do vírus em macacos *Cynomolgus*, nos quais os anticorpos específicos de VHE foram detectados. O anti-VHE também foi detectado em 8 de 386 (2,1%) doadores americanos de sangue, confirmando a reatividade do teste (Dawson *et al.*, 1992).

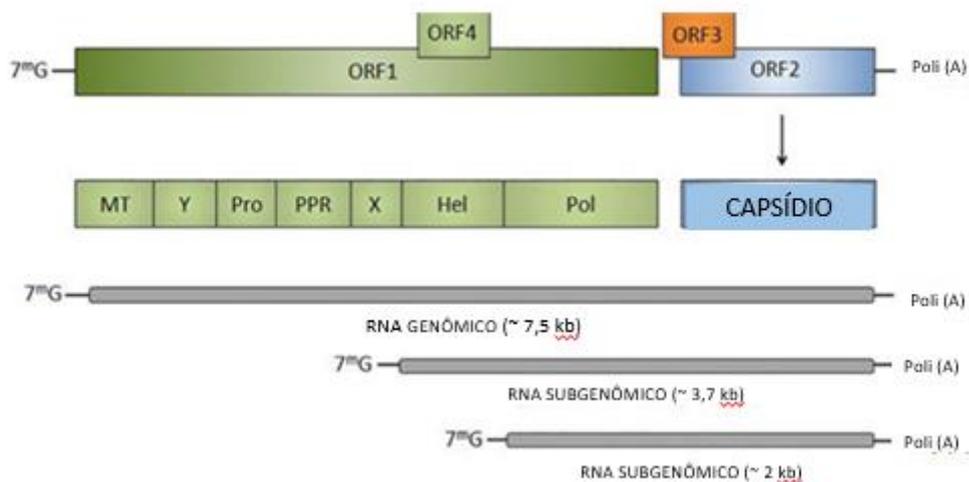
4.2 O VÍRUS DA HEPATITE E

O VHE pertence à família *Hepeviridae*, do gênero *Orthohepevirus*, e a espécie isolada em humanos e mamíferos corresponde à *Orthohepevirus A* (Smith; Simmonds, 2014).

É um vírus pequeno, com 27 a 34 nm, não envelopado, esférico, com genoma RNA fita

simples de polaridade positiva, com cerca de 7.200 nucleotídeos (Tam *et al.*, 1991). O genoma do VHE tem duas regiões não codificantes (5'NC e 3'NC) que flanqueiam quatro fases abertas de leitura (ORFs- *open reading frame*), organizadas na ordem 5' - ORF1- ORF4 - ORF3 - ORF2 -3'. A ORF1 codifica as proteínas envolvidas no processo replicativo do genoma viral, como a metiltransferase, a helicase e a RNA polimerase dependente de RNA (Huang *et al.*, 2007). A ORF2 codifica uma proteína que compõe o capsídeo viral. A ORF3 codifica uma fosfoproteína, capaz de se associar ao citoesqueleto da célula hepática, servindo como sítio de ancoragem e possivelmente relacionada a infectividade *in vivo* (Tyagi *et al.*, 2004) e para uma proteína de canal iônico que participa da liberação de partículas virais (Ding *et al.*, 2017). A ORF4 foi recentemente identificada no genótipo 1e relacionada com o estímulo à proteína RNA-polimerase dependente de RNA, possibilitando a replicação do vírus (Nair *et al.*, 2016).

Figura 1. Estrutura genômica do VHE



Fonte: adaptado de Thakur *et al.* (2020).

O VHE tem relativa variabilidade genética e 8 genótipos já foram documentados, dos quais, 4 foram identificados em humanos e os genótipos 5, 6, 7 e 8 foram isolados de camelos e de javalis (Aslan *et al.*, 2020). Os genótipos 1 e 2 são encontrados somente em humanos, enquanto o genótipo 3 e 4 foram isolados em humanos e em animais (como javali, veado, porco e coelho). O genótipo 1 tem sido isolado de casos humanos de hepatite E em partes da Ásia e África, onde a doença é altamente endêmica. O genótipo 2, primeiramente relatado no México, foi posteriormente descrito no oeste da África (Lu *et al.*, 2006). O genótipo 3 foi identificado inicialmente nos Estados Unidos e depois em vários países industrializados da Europa

(Inglaterra, França, Espanha, Itália, Áustria, Grécia), Japão, Austrália, Nova Zelândia, Coreia e Argentina. O genótipo 4 foi observado na China, Japão, Taiwan e Vietnã (Lu *et al.*, 2006; Dalton *et al.*, 2008).

Adicionalmente, as análises subgenômicas indicam a existência de 31 subtipos do VHE relacionados com os seus genótipos virais. O genótipo 1 é subdividido de 1a até 1g, o genótipo 2a e 2b, o genótipo 3 de 3a até 3m, o genótipo 4 de 4a até 4i e ainda os genótipos 5a, 6a e 7a (Smith *et al.*, 2016).

4.3 EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial de Saúde estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas podem se infectar com o VHE a cada ano, com 3 milhões de casos sintomáticos e 56.600 casos de óbitos relacionados ao VHE (World Health Organization, 2022).

A hepatite E possui ampla distribuição mundial e é considerada endêmica na África, na Ásia e no Oriente Médio (Pérez-Gracia *et al.*, 2015; Purcell *et al.*, 2008). Na Europa, no Japão e nos EUA existem relatos de casos esporádicos, associados a indivíduos que viajaram por regiões endêmicas. No entanto, casos de infecção aguda causada pelo VHE em indivíduos sem histórico de viagens por zonas endêmicas já foram documentados, o que sugere a possibilidade de transmissão por zoonose (Meng *et al.*, 1997).

Alguns estudos sugerem um aumento da prevalência da hepatite E em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos e no sul da França, foi observada uma prevalência de anti-VHE positivo superior a 20% em indivíduos saudáveis (Pischke *et al.*, 2010). Na Alemanha, a prevalência de anti-VHE observada em um estudo desenvolvido no Instituto Robert Koch foi de 16.8% na população adulta (Faber *et al.*, 2012). No entanto, um estudo em doadores de sangue na Alemanha demonstrou uma prevalência de 1-2% (Knodler *et al.*, 1994). Na Inglaterra, um estudo retrospectivo investigou a prevalência do VHE-RNA em doadores de sangue e foi observado que 79 de 225.000 de doadores estavam infectados, representando uma prevalência de 0,04% (Hewitt *et al.*, 2014).

A prevalência da infecção pelo vírus E em pacientes com insuficiência renal em estágio final foi investigado em um estudo de caso-controle realizado na Itália, que demonstrou uma elevada prevalência de anticorpos anti-VHE entre os hemodialisados (6%), em relação à população em geral (2,7%), embora essa diferença não tenha sido significativa (Scotto *et al.*, 2015). Esses dados são diferentes de outros, obtidos em outros países, onde a prevalência entre os hemodialisados foi mais elevada em relação à população em geral (Mansuy *et al.*, 2004; Mitsui *et al.*, 2006) e consistente com o estudo realizado na Grécia (Stefanidis *et al.*, 2004).

Alguns fatores podem explicar esses resultados discordantes: as diferentes prevalências da infecção pelo VHE na população em geral (Aggarwal *et al.*, 2009; Purcell *et al.*, 2008), os parâmetros de inclusão dos pacientes, as rotas de transmissão do VHE (Mushahwar *et al.*, 2008; Teshale *et al.*, 2010) e os ensaios sorológicos utilizados (Bendall *et al.*, 2010; Drobeniuc *et al.*, 2010).

Os dados de prevalência do VHE no Brasil se encontram sumarizados na Tabela 1, onde se observa ampla heterogeneidade de informação, em decorrência das diferentes metodologias empregadas no diagnóstico e da diversidade de populações investigadas. Outro fator a considerar é a extensão territorial do país, tornando mais diversa a região e a amostra estudada.

Os três primeiros casos foram relatados por Paraná e colaboradores, em 1997, na cidade de Salvador - Bahia. No Mato Grosso, em 1995, descreveram-se casos de infecção pelo vírus da hepatite E em um grupo de mineiros, residentes em acampamentos em condições precárias de saneamento, a prevalência de anti-VHE IgG foi de 6,2% (Pang *et al.*, 1995). Os primeiros casos de hepatite aguda pelo vírus E na Amazônia foram relatados em 1997 (Souto *et al.*, 1997) e relatos mais recentes demonstram uma soroprevalência de 16,3% (Vital *et al.*, 2014). Um estudo retrospectivo (1998-2013), realizado em São Paulo, revelou uma prevalência de 2,1% de indivíduos infectados pelo VHE (Passos *et al.*, 2017) e outro realizado em Goiás demonstrou uma prevalência de 5,3% (Freitas *et al.*, 2016).

Alguns estudos de prevalência foram conduzidos em diferentes grupos populacionais, apresentando grande variação de dados na população estudada. Dentre doadores de sangue foram demonstradas prevalências de 0,44% (Kiesslich *et al.*, 2002), de 2% (Paraná *et al.*, 1997) de 2,3% (Bortoliero *et al.*, 2006), de 9,8% (Passos *et al.*, 2017) e de 10 % (Passos *et al.*, 2016). As publicações que avaliaram grupos representativos da população geral obtiveram prevalência entre 2,4 a 12,9% (Santos *et al.*, 2002, Passos *et al.*, 2015, Vital *et al.*, 2014). Em um estudo recente, com dados preliminares, observou-se uma soroprevalência estimada para o anti- VHE IgG DE 12,3% (10/81) em candidatos a doação de sangue e de 3% (1/30) em transplantados de medula óssea (Mendes *et al.*, 2021).

Apesar das gestantes representarem uma população de risco para pior prognóstico, poucos estudos foram conduzidos para avaliar a situação da infecção pelo VHE, sendo que Kiesslich e colaboradores (2002) observaram uma prevalência de 0 % e Hardtke e colaboradores (2018) obtiveram 19% de prevalência para o anti-VHE IgG.

Adicionalmente, os pacientes com tratamento de imunossupressão por diferentes morbidades, demonstram prevalências variando de 2,5% dentre os transplantados renais

(Oliveira *et al.*, 2018); 4,1 % (Bezerra *et al.*, 2019) e 6,4 % (Ferreira *et al.*, 2017) dentre portadores do HIV, enquanto os transplantados hepáticos tiveram soroprevalência de 8,2% (Moraes *et al.*, 2021) e 15% (Hering *et al.*, 2014). As prevalências dentre os pacientes em hemodiálise variaram de 0 a 6,2% (Kiesslich *et al.*, 2002, Trinta *et al.*, 2001, Paraná *et al.*, 1997).

Estudo retrospectivo, realizado no Rio de Janeiro avaliou a prevalência da doença em vários grupos de risco. Encontrou-se o anti-VHE IgG em 2,1% dos pacientes com hepatite aguda não-B/não-C, em 6,2% dos pacientes em hemodiálise crônica, em 4,3% dos doadores de sangue e em 1% das mulheres grávidas (Trinta *et al.*, 2001). Em Campinas (SP) foi avaliada a prevalência de anticorpos anti-VHE IgG em 205 doadores de sangue saudáveis, 214 mulheres em risco para HIV e em 170 empregados do Hospital de Campinas. Os resultados demonstraram 3% de soro positividade no primeiro grupo, 17,7% em mulheres em risco para o HIV, de 2,6% em funcionários do hospital e de 1% em mulheres grávidas (Gonçales *et al.*, 2007).

Os estudos que avaliaram a prevalência dentre pacientes com doença hepática pre-existente mostram elevada prevalência do VHE. Bricks e colaboradores (2018) obtiveram uma prevalência de 10,2% dentre infectados pelo VHC, enquanto investigaram pacientes com e sem cirrose observando a prevalência de 13,2 % (Bricks *et al.*, 2019). Segundo Costa e colaboradores (2021), pacientes considerados grupos de risco apresentaram prevalência de 19,5%. Dentre os transplantados hepáticos, a prevalência foi de 8,2%.

A ampla variação da prevalência do VHE observada em nosso meio, provavelmente deve-se a diferentes populações estudadas e à variedade de metodologias empregadas para o diagnóstico sorológico e molecular e dos métodos sorológicos utilizados que variam em sensibilidade e especificidade, impactando nos dados obtidos nos estudos.

Tabela 1. Dados de prevalência da hepatite E em estudos publicados no Brasil.

Autor e ano	Amostra	População	Local	Metodologia	Sorologia %		
					IgG	IgM	Viremia
de Moraes et al., 2021	294	Transplantados hepático	São Paulo	Mikrogen®	8,2	2	5,8
Costa et al., 2021	400	Diferentes grupos	Sul	Wantai ®	19,5	1,5	Ausente
Bricks et al., 2019	618	Pacientes com e sem cirrose	São Paulo	Wantai ®	13,2	NR	NR
Castro et al., 2019	698	UD	Centro-Oeste	Wantai ®	14,2	0,2	Ausente
Bezerra et al., 2019	366	HIV	Pernambuco	Mikrogen®	4,1	NR	Ausente
de Oliveira et al., 2018	316	Transplantados renais	Goiás	Mikrogen®	2,5	0,3	Ausente
Souza, et al., 2018	535	zona rural	Amazônia	Mikrogen®	0,3	0,3	Ausente
Hardtke et al., 2018	209/199	Gestantes e doadores de sangue	Curitiba	Wantai ®	22,5	NR	Ausente
Bricks et al., 2018	576	HCV	São Paulo	Wantai ®	10,2	NR	Ausente
Freitas et al., 2017	464	zona rural	Goiás	Mikrogen®	3,4	0	Ausente
Ferreira et al., 2017	354	HIV	São Paulo	Mikrogen®	10,7	1,4	Ausente
Passos et al., 2017	500	Doadores de sangue	São Paulo	Wantai ®	9,8	0,2	Ausente
Pandolfi et al., 2017	780	Doadores de sangue	Rio Grande do Sul	In house	40,25	NR	NR
Passos et al., 2016	300	doadores de sangue	Vale do Itajaí	Wantai ®	10	0,2	Ausente
Passos et al., 2016	80	Esquistossomose	Recife	Wantai ®	18,8	0	Ausente
Passos et al., 2015	2271	População geral	São Paulo	NI	4,9	2,1	6
Hering et al., 2014	192	Transplantados renais	São Paulo	Mikrogen®	15	NR	20 (10)
Vitral et al., 2014	397	População geral	Acre	Mikrogen®	12,9	16,3	NR
Martinhs et al., 2014	431	Catadores de lixo	Goiás	Mikrogen®	5,1	0,7	Ausente
Bortoliero et al., 2006	996	Doadores de sangue	Paraná	Abbott®	2,3	NR	NR
Santos et al., 2002	530	População geral	Rio de Janeiro	Abbott®	2,4	NR	NR
Kiesslich et al., 2002	227	Doadores de sangue	Amazonas	Abbott®	0,44	NR	NR
Kiesslich et al., 2002	100	Gestantes	Amazonas	Abbott®	0	NR	NR
Kiesslich et al., 2002	192	Hemodializados	Amazonas	Abbott®	0,51	NR	NR
Trinta et al., 2001	115	Diferentes grupos	Rio de Janeiro	Abbott®	2,1	NR	NR
Gonçales et al., 2000	214	Mulheres sob risco de HIV	São Paulo	Abbott®	17,7	NR	NR
Gonçales et al., 2000	170	Profissionais de saúde	São Paulo	Abbott®	2,6	NR	NR
Gonçales et al., 2000	205	Doadores de sangue	São Paulo	Abbott®	3	NR	NR
Focaccia et al., 1998	1059	População geral	São Paulo	Abbott®	1,65	NR	NR
Paraná et al., 1995	200	Doadores de sangue	Salvador	Abbott®	2	NR	NR
Pang et al., 1995	97	População geral	Mato Grosso	Genelabs Inc.®	6,2	NR	NR

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: UD – usuários de drogas, NI – não informado, NR – não realizada o diagnóstico molecular, Ausente – viremia indetectável.

4.4 TRANSMISSÃO

A transmissão do VHE ocorre preferencialmente por via entérica, sendo a água e os alimentos contaminados os principais veículos da doença. A transmissão pelo VHE está associada a países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, especialmente em localidades com condições sanitárias inadequadas (Abravanel *et al.*, 2013; Kamar *et al.*, 2014). No entanto, em países desenvolvidos, existem evidências de transmissão associadas ao consumo de carne de porco contaminada (Colson *et al.*, 2010; kamar *et al.*, 2014; Wedemeyer *et al.*, 2012). Estudos recentes associam a infecção pelo VHE à transmissão parenteral (Mirazo *et al.*, 2014; Pérez-Gracia *et al.*, 2016; Hewitt *et al.*, 2014). Embora seja considerada incomum, já existem evidências da transmissão vertical, onde a infecção e a mortalidade de crianças nascidas de mães com hepatite E é elevada (Karna *et al.*, 2020; Khuroo *et al.*, 2009; Khuroo *et al.*, 2021).

Os diferentes genótipos apresentam forma de transmissão diversa: os genótipos 1 e 2 são transmitidos preferencialmente pela via fecal-oral, em que a água contaminada é uma importante rota de transmissão. A maior ocorrência está associada a localidades com precárias condições sanitárias e de higiene (Abravanel *et al.*, 2013), situação quase sempre relacionada a países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (Kamar *et al.*, 2014). Na mesma situação, já foram descritos surtos de infecção pelo VHE em muitos países, como Índia, Somália e Uganda (Wedemeyer *et al.*, 2012; Behrendt *et al.*, 2014). Vale destacar, a ocorrência de surtos após enchentes e alagamentos (Aggarwal *et al.*, 2000; Kamar *et al.*, 2014), mostrando a susceptibilidade de pessoas em condições vulneráveis de moradia.

Ademais, as infecções pelos genótipos 3 e 4 estão principalmente relacionadas ao consumo de alimentos contaminados, onde os suínos são os principais veiculadores, sobretudo em países desenvolvidos (Larrue; Abravanel; Peron, 2021). O VHE-RNA já foi isolado de diversos produtos alimentícios, como carnes e salsichas de origem suína (Colson *et al.*, 2010), javalis (Arnaboldi *et al.*, 2021) coelhos (Abravanel *et al.*, 2017), veados e cervos (Kukielka *et al.*, 2016; Treagus *et al.*, 2021) e também no leite de cabra e ovelha (Dziedzinska *et al.*, 2020). A contaminação mais provável ocorre pelo consumo da carne crua ou malcozida, motivo pelo qual o uso de tratamento térmico adequado, superior a 72° C por no mínimo 20 minutos, possibilita a inativação do VHE (Treagus *et al.*, 2021). Existem indícios de transmissão pelo consumo de vegetais crus, mariscos e frutos do mar (Behrendt *et al.*, 2014, Treagus *et al.*, 2021).

Assim, as pessoas com contato físico próximo com suínos, como agricultores, trabalhadores de matadouros e veterinários, apresentam maior chance de desenvolver a infecção pelo VHE do que a população em geral (Bouwknegt *et al.*, 2007; Krumbholz *et al.*, 2012).

Estudos na Dinamarca, Moldávia e Suécia revelam elevada prevalência de anti-VHE IgG dentre os criadores de suínos, com taxa variando entre 13%-51,1% (Lapa *et al.*, 2015), dados que sugerem maior risco de transmissão nessa população.

A transmissão parenteral a partir do contato com hemoderivados é sugerida por alguns autores (Mirazo *et al.*, 2014; Pérez-Gracia *et al.*, 2016; Hewitt *et al.*, 2014). Hewitt e colaboradores (2014) evidenciaram uma prevalência de 1 a cada 2.848 doadores de sangue ingleses, dos quais 62 hemoderivados contaminados pelo VHE foram transfundidos, ocasionando a infecção em 42% da amostra avaliada. Esses dados indicam o potencial risco de transmissão do VHE em receptores de sangue e seus derivados. Vale ressaltar a maior probabilidade de algum grau de imunossupressão dentre indivíduos que necessitam de transfusão, por isso a existência de um prior prognóstico e persistência da infecção viral, sendo imprescindível a reflexão sobre a implantação de detecção do VHE-RNA em bancos de sangue (Pérez-Gracia *et al.*, 2016).

Existem evidências na literatura acerca da transmissão sexual, horizontal e vertical (Khuroo *et al.*, 2009; Payne *et al.*, 2013; Teshale *et al.*, 2010; Somani *et al.*, 2003). Alguns estudos evidenciam a transmissão dentre homossexuais, sugerindo a ocorrência da transmissão sexual pela via oral-anal (Payne *et al.*, 2013; Valencia *et al.*, 2017). A transmissão horizontal é discutida na literatura por contato pessoa-pessoa e intrafamiliar, no entanto, alguns autores demonstram evidências de ambas as formas de transmissão (Arankalle *et al.*, 2000; Ducancelle *et al.*, 2007; Teshale *et al.*, 2010).

O VHE já foi detectado em diferentes fluidos biológicos como placenta humana, leite materno e urina (Pischke *et al.*, 2017; Rivero-Juarez *et al.*, 2019), portanto, esses fluidos podem representar importantes rotas de transmissão.

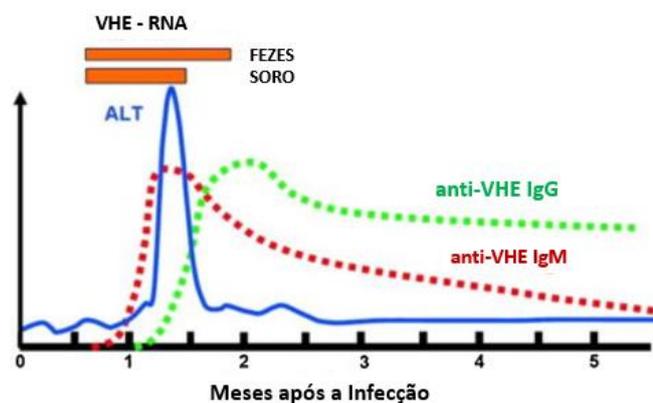
4.5 HISTÓRIA NATURAL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A maioria das infecções agudas pelo VHE tem uma evolução silenciosa e raramente está associada a sintomas clínicos, especialmente durante a infância (Zhu *et al.*, 2010; Buti *et al.*, 2008). Em casos sintomáticos, o período de incubação varia entre 14 a 60 dias, com uma média de 42 dias. Os sintomas da hepatite E aguda são geralmente inespecíficos e incluem artralgia, fraqueza, mialgia gripal, vômitos e síndrome de Guillain-Barré (Al-Shukri *et al.*, 2013; Van den Berg *et al.*, 2014). Alguns pacientes apresentam quadro típico de hepatite aguda, com icterícia, prurido, fezes incoloras, urina escura, com níveis elevados das transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina e γ -glutamilttransferase (Wedemeyer *et al.*, 2013).

Portanto, na infecção aguda, os sintomas são indistinguíveis aos de outras hepatites virais, por isso é importante a investigação sorológica e/ou molecular (Kamar *et al.*, 2014). Na hepatite aguda, o sintoma mais observado é a icterícia, com ocorrência documentada em 40% a 75% dos casos (Dalton *et al.*, 2014; Kamar *et al.*, 2014). Os níveis de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) podem chegar a valores elevados, entre 1.000 a 3.000 UI/L, mas elevações discretas podem ser observadas (Mansuy *et al.*, 2009; Woolson *et al.*, 2014). No entanto, estimativas indicam que os sintomas podem ocorrer em cerca de 2% a 5% dos casos de infecção aguda pelo VHE (Zhu *et al.*, 2010).

Ademais, no curso da infecção aguda, a viremia e a eliminação fecal do VHE se inicia em 1 a 2 semanas antes do início dos sintomas e dura cerca de 2 a 4 semanas (Figura 2). Os níveis de ALT retornam à normalidade e o vírus é eliminado pela maioria dos pacientes dentro de 4 semanas após o início dos sintomas (Krawczynski *et al.*, 2011). No decorrer do período de incubação o VHE-RNA torna-se detectável nas fezes e no soro, os anticorpos anti-IgM contra o VHE atingem um pico precoce e tornam-se indetectáveis durante a recuperação, enquanto os anticorpos anti-IgG persistem por muito mais tempo. Com a recuperação a viremia desaparece do soro, geralmente persistindo por mais tempo nas fezes (Figura 2) (Abravanel *et al.*, 2013).

Figura 2. Curso da infecção aguda pelo vírus da hepatite E (modificada).



Fonte: Abravanel *et al.* (2013).

4.6 HEPATITE E EM GESTANTES

Altas taxas de parto prematuro e mortalidade em gestantes, especialmente a partir do terceiro trimestre de gestação, foram relatados por alguns autores (Acharya *et al.*, 2000;

Bernuau *et al.*, 2008; KarnA *et al.*, 2020; Khuroo *et al.*, 2021). Algumas complicações obstétricas, como eclampsia e hemorragia, com ou sem insuficiência hepática aguda podem ocasionar a morte ou o aborto espontâneo (Patra *et al.*, 2007).

Segundo Kumar e colaboradores (2004), dentre 62 gestantes ictericas a infecção pelo VHE foi determinada em 45,2% dos casos *supra* citados. A insuficiência hepática fulminante ocorreu em 9 das 62 gestantes avaliadas, com confirmação de relação causal para o VHE em 81% delas. A hepatite aguda viral foi atribuída ao VHE em 37,25% dos casos. Os autores relatam que cerca de 2/3 das gestantes com infecção pelo VHE tiveram partos prematuros e a taxa de mortalidades das positivas para o VHE foi de 26,9%. A transmissão vertical foi observada em 33,3% dos casos.

4.7 HEPATITE EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA PRÉ-EXISTENTE

A infecção pelo VHE em pacientes com doença hepática pré-existente está relacionada com um pior prognóstico (Dalton *et al.*, 2012; Pischke *et al.*, 2014). Alguns estudos indicam que pacientes com VHC, VHB e/ou hepatite autoimune concomitante ao vírus E têm maior chance de evolução crônica pelo VHE e viremia persistente (Dalton *et al.*, 2012; Hoan *et al.*, 2015; Pischke *et al.*, 2014).

Em um estudo sobre coinfeção pelo VHE em pacientes com VHB, foi demonstrada alta prevalência de anti-VHE IgG e IgM, com 45% e 12%, respectivamente. Esses dados sugerem risco aumentando de infecção pelo VHE em pacientes com o vírus da hepatite B (VHB). Pischke e colaboradores (2014) mostraram que a infecção por VHE era maior em pacientes com hepatite autoimune. A presença de anti-VHE IgG foi demonstrada em 54% (94/174) dos pacientes com hepatite C crônica e em 13,7% (26/190) dos pacientes com hepatite B crônica (Bayram *et al.*, 2007). Os pacientes coinfectados HIV/HCV apresentam alta prevalência (19,2%) de anti-VHE IgG (Vázquez-Morón *et al.*, 2019). Os maiores riscos de infecção podem ser explicados pela maior exposição ao VHE ou ainda por uma resposta imune alterada e, portanto, provavelmente mais suscetíveis ao VHE como infecção secundária (Vázquez-Morón *et al.*, 2019).

A vulnerabilidade dessa população deve-se à maior exposição ao contágio e também ao curso mais rápido da doença hepática. Evidências científicas sugerem uma relação entre a superinfecção com VHE e maior gravidade da doença hepática em pacientes com hepatite crônica (Bricks *et al.*, 2018). A maior gravidade da infecção pelo VHE foi investigada em pacientes cirróticos, sendo detectado o VHE-RNA em 28% dos pacientes com cirrose e em 4,5% do grupo controle ($p < 0,001$). A doença hepática descompensada de progressão rápida

ocorreu em 70% dos infectados pelo VHE e em 27% dos não infectados pelo VHE ($p=0,001$). A taxa de mortalidade entre cirróticos foi maior dentre os infectados pelo VHE, indicando que os pacientes com cirrose e VHE concomitante apresentam velocidade aumentada da progressão para doença hepática descompensada e maior evolução para o óbito (Bricks *et al.*, 2018).

4.8 HEPATITE E x LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS

Existem alguns casos de confusão na identificação da hepatite E, sendo erroneamente diagnosticada como lesão hepática induzida por drogas (DILI do inglês *drug-induced liver injury*) (Darven *et al.*, 2011; Dalton *et al.*, 2007). Esses relatos foram confirmados em uma coorte espanhola, onde 8% dos pacientes com suspeita de DILI foram soropositivos para o anti-VHE IgM (Sanabria-Cabrera *et al.*, 2021). Em outro estudo com a população americana, demonstrou-se que em 3% (9/318) dos casos atribuídos à DILI foram na realidade uma infecção pelo genótipo 3 do VHE (Darven *et al.*, 2011).

Dados similares foram obtidos por Chijoike e colaboradores (ano), que detectaram o VHE-RNA em 2% (3/158) dos cortes histológicos de biopsias hepáticas de casos com diagnóstico prévio de DILI, enquanto Dalton e colaboradores (2007), em uma coorte retrospectiva, detectaram a infecção pelo VHE em 21% dos casos com diagnóstico prévio de DILI. Esses achados indicam a necessidade de investigação sorológica e/ou molecular do VHE em pacientes com suspeita clínica para o DILI. Ademais, atualmente os *Guias Europeus para Diagnóstico de DILI*, indicam a necessidade de investigar o VHE em casos de lesão hepática aguda, antes de considerar a hepatotoxicidade por medicamentos ou ervas (European Association for the Study of the Liver, 2018)

4.9 HEPATITE E EM IMUNOSSUPRIMIDOS

Os indivíduos em estado de imunossupressão por medicamentos ou infecção pelo HIV podem evoluir para forma crônica da doença e apresentar persistência da viremia em até seis meses após a infecção (Kamar *et al.*, 2008). Existem evidências científicas acerca da cronificação ocasionada pelo vírus E dentre os pacientes com algum grau de imunossupressão, como aqueles infectados pelo HIV-AIDS, pacientes em quimioterapia por doenças hematológicas e em transplantados de órgãos sólidos (Ollier *et al.*, 2009; Haagsma *et al.*, 2008; Kamar *et al.*, 2008; Gérolami *et al.*, 2008; Dalton *et al.*, 2009; Kenfak-Foguena *et al.*, 2011). A forma crônica da infecção pelo VHE quase sempre se manifesta em indivíduos contaminados pelos genótipos 3 ou 4, ainda não foram identificados casos de

cronificação associados aos genótipos 1 e 2 em imunossuprimidos, mas foi relatado que uma criança com leucemia linfoblástica aguda desenvolveu a hepatite crônica com o genótipo 4d do VHE (Geng *et al.*, 2014).

Dados da literatura indicam que a evolução crônica pelo VHE pode acarretar descompensação hepática e cirrose (Behrendt *et al.*, 2014; Kamar *et al.*, 2011; Gérolami *et al.*, 2008). Esses achados demonstram que pacientes imunossuprimidos são susceptíveis à doença hepática grave e necessitam de diagnóstico preciso, acompanhamento e tratamento adequados, ficando uma alerta para comunidade científica, para sociedade, bem como para os clínicos.

4.10 HEPATITE E DENTRE TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS

A prevalência do VHE em transplantados hepáticos varia de moderada a alta, segundo diferentes regiões do mundo (Kamar *et al.*, 2011, Haagsma *et al.*, 2008, Pischke *et al.*, 2010), provavelmente devido a diferenças na exposição ao vírus, como hábitos de ingestão de carne suína e de caça mal cozida (Aggarwal *et al.*, 2011), consumo de alimentos contaminados sem a higienização adequada, moradia com condições sanitárias precárias e/ou exposição a enchentes e inundações (Abravanel *et al.*, 2013). Outro fator determinante para essa diversidade de dados encontrados nos estudos deve estar relacionada às diferenças na sensibilidade dos kits sorológicos.

Em estudo publicado recentemente, na Alemanha, a soropositividade para o anti-VHE IgG foi de 24,7% e a viremia foi detectada em 4,1% dos pacientes transplantados de fígado (Darstein *et al.*, 2020). Buffaz e colaboradores (2014) determinaram uma prevalência de anti-VHE IgG em 7,7% dentre pacientes transplantados hepáticos na França. Enquanto, Buti e colaboradores (2010) demonstraram uma prevalência de anti-VHE IgG em 3,65 % dos pacientes espanhóis, sem evidência de infecção persistente nesses casos. Dados similares foram obtidos por Pischke e colaboradores, em 2010, indicando uma 4,5% de positividade para anti-VHE IgG dentre os transplantados hepáticos.

Chorami e colaboradores (2021) evidenciaram uma prevalência de anti-VHE IgG de 15,6% dentre pacientes iranianos submetidos a transplante de fígado. Dados alarmantes foram observados em um estudo com pacientes tailandeses com a prevalência estimada de 55,6% para o anti-VHE IgG (Komolmit *et al.*, 2020). Esses estudos demonstram elevada prevalência do VHE na população asiática.

No Brasil, apenas uma pesquisa foi conduzida em transplantados hepáticos, quando se demonstrou uma prevalência de 8,2% para IgG, de 2% para IgM e de 5,8% para o VHE-RNA

(Moraes *et al.*, 2021). Além dos índices de soroprevalência dentre os transplantados hepáticos, outro fator preocupante é a condição clínica dos pacientes após o transplante.

Os indivíduos que passaram por transplante de órgãos sólidos e se infectaram com o VHE apresentam curso de doença mais rápido, viremia prolongada e maior gravidade na infecção hepática (Behrendt *et al.*, 2014). A relação entre a infecção pelo VHE e a evolução para hepatite crônica e cirrose em transplantados de órgãos já é amplamente discutida (Kamar *et al.*, 2011, Haagsma *et al.*, 2008, Pischke *et al.*, 2010).

Haagsma e colaboradores (2008) confirmaram a infecção crônica pelo VHE, a viremia prolongada e a cirrose hepática em dois receptores de tecido hepático infectados pelo genótipo 3 do VHE. Em coorte retrospectiva recentemente publicada, os autores identificaram que a infecção persistente pelo VHE, resultando em dano hepático crônico, deve ser considerada rara. No entanto, foi detectada uma alta prevalência do anti-VHE IgG em transplantados hepáticos com elevadas taxas de enzimas hepáticas, sugerindo a necessidade de investigação sorológica para o VHE nesses de pacientes (Darstein *et al.*, 2020)

A transmissão do VHE, a partir do enxerto, foi confirmada por Schlosser e colaboradores (2011), que relatam o caso de um paciente do sexo masculino, de 73 anos de idade, com resultado de anti-VHE e VHE-RNA negativos antes do transplante, que recebeu o fígado de um doador com hepatite E oculta. Amostras obtidas após 150 dias do transplante foram detectáveis para o anti-VHE IgG e IgM e o VHE-RNA. Após 15 meses o paciente apresentou cirrose hepática e morte por choque séptico. Análise filogenéticas revelou a contaminação pelo enxerto.

Ademais, a cronicidade atribuída ao VHE é amplamente evidenciada e discutida na literatura, quase sempre relacionada ao genótipo 3 (Aggarwal *et al.*, 2011; Wedemeyer *et al.*, 2012; Behrendt *et al.*, 2014), com relatos de casos associados ao genótipo 4 (Geng *et al.*, 2014). No que se refere ao quadro clínico, geralmente ocorre elevação de transaminases, com valores em torno de 100-300 UI/L, e uma rápida progressão da doença hepática com a ocorrência de fibrose nos primeiros anos da infecção (Behrendt *et al.*, 2014).

A progressão da infecção pelo VHE é multifatorial, por isso, além dos fatores virais, discutem-se razões específicas do hospedeiro, que podem estar relacionadas às respostas celulares e humorais deficientes contra o VHE, explicando a falta de controle contra a infecção pelo vírus (Wedemeyer *et al.*, 2012).

4.11 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Dados da literatura indicam a possibilidade de desenvolvimento de alterações extra-

hepáticas associadas à infecção pelo VHE, que incluem lesão renal, doenças neurológicas, pancreatite e distúrbios hematológicos. (Abravanel *et al.*, 2013).

4.11.1 Lesões renais

Kamar e colaboradores (2012) investigaram transplantados de rim e fígados infectados pelo VHE e descobriram a redução significativa da taxa de filtração glomerular, com identificação histológica da doença glomerular durante as fases aguda e crônica da infecção pelo VHE. Adicionalmente, a glomerulonefrite membranoproliferativa e recidiva da nefropatia foi registrada. Após o *clearance* do VHE, houve melhora da função renal, negatização da crioglobulinemia e depleção da proteinúria. Esses dados sugerem a possibilidade de replicação do VHE em células renais. Ademais, a replicação do VHE em células renais e intestinais foram demonstradas experimentalmente (Emerson *et al.*, 2004)

4.11.2 Doenças neurológicas

Alguns estudos associam a infecção pelo VHE com sintomas neurológicos (Dalton *et al.*, 2016; Kamar *et al.*, 2011; Cheung *et al.*, 2012). A síndrome de Guillain-Barré (GBS) e a neurite braquial são as manifestações neurológicas mais comumente relatadas, seguidas pela mielite transversa aguda, meningoencefalite aguda e amiotrofia neurálgica (Cheung *et al.*, 2012). A associação de infecção prévia com a poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), variante da GBS, ocorre em mais de 2/3 dos pacientes (Dalton *et al.*, 2015). Após vários relatos de casos associando o VHE e a AIDP, um estudo de caso-controle, com 201 pacientes holandeses com AIDP, verificou que 5% apresentavam anti-VHE IgM reagente, sugerindo infecção ativa recente, com 0,5%, nos 201 controles (Van Den Berg *et al.*, 2014).

Kamar e colaboradores (2010) isolaram o genótipo 3 do VHE do líquido cefalorraquidiano de um transplantado renal com hepatite E crônica. As sequências de VHE-RNA no soro e no líquido cefalorraquidiano foram diferentes, sugerindo surgimento de variantes neurotrópicas. Ademais, os sintomas neurológicos foram observados em casos de infecção aguda pelos genótipos 1 e 3 e crônicas pelo genótipo 3 (Wedemeyer *et al.*, 2012; Kamar *et al.*, 2011).

4.11.3 Pancreatite

Alguns autores relatam casos de pancreatite aguda induzidas pelo VHE (Makharia *et al.*, 2003; Jaroszewicz *et al.*, 2005), considerada ocasional. A ocorrência da pancreatite se dá geralmente entre a segunda ou terceira semana após o início da icterícia, sendo caracterizada por dor em abdômen superior e elevação da amilase sérica (Aggarwal *et al.*, 2011). A inflamação no pâncreas normalmente é aguda de leve a moderada, quando ocorre em indivíduos jovens de uma determinada área endêmica ou que tenha viajado recentemente para essa área (Haffar *et al.*, 2015), embora, existam relatos na literatura sobre complicações severas, como pancreatite necrosante aguda, sangramento de pseudocisto e até falência de múltiplos órgãos (Deniel *et al.*, 2011; Somani *et al.*, 2009).

4.11.4 Distúrbios hematológicos

A infecção pelo VHE foi relacionada a casos de trombocitopenia e de anemia de diferentes tipos, como anemia hemolítica por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), anemia hemolítica autoimune (AIHA) (Abravanel *et al.*, 2013; Fousekis *et al.*, 2020). Os casos de trombocitopenia relatados na literatura indicam uma manifestação autolimitada, embora, em alguns casos, possa ocorrer a necessidade de transfusão de plaquetas, globulina intravenosa e/ou corticosteroide (Masood *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2007).

Alguns casos de hemólise em pacientes com deficiência de G6PD com a infecção aguda por VHE e a ocorrência de evolução para insuficiência renal foram previamente documentados (Ahmad *et al.*, 2018; Jain *et al.*, 2013; Au Wy *et al.*, 2011). Embora considerados raros, casos de AIHA foram sugeridos por alguns autores (Leaf *et al.*, 2017; Jin *et al.*, 2005). Ademais, a anemia aplástica associada ao VHE é um achado incomum e entre os casos relatados houve a ocorrência de um óbito e da recidiva após o tratamento com ciclosporina (Shah *et al.*, 2012; Zylberman *et al.*, 2015). Esses achados sugerem a necessidade de considerar a infecção pelo VHE em pacientes com insuficiência hepática aguda, trombocitopenia e anemia, sendo indicada investigação sorológica e/ou molecular.

4.12 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo VHE é realizado por meio de investigação sorológica de anticorpos anti-VHE (IgM, IgG e IgA), antígenos do VHE e análise molecular pelo RT-PCR para detecção do VHE-RNA nas fezes ou no soro. O anticorpo IgM encontra-se presente apenas na fase aguda da doença, permanecendo detectável 4 a 5 meses após a infecção, constituindo-

se no exame sorológico de escolha para o diagnóstico da hepatite E aguda. A presença do anticorpo IgG significa exposição ao vírus E e está presente na infecção aguda, nos casos de persistência do vírus e em infecções passadas (Khudyakov *et al.*, 2011).

Em pacientes com infecção aguda pelo VHE, o pico da viremia ocorre na fase inicial da doença e o VHE-RNA pode ser detectado imediatamente antes do início dos sintomas clínicos. O RNA do vírus da hepatite E, nos casos agudos, não resiste por muito tempo, tornando-se indetectável no sangue cerca de três semanas após o início dos sintomas (Chauhan *et al.*, 1993; Clayson *et al.*, 1995). Portanto, o diagnóstico laboratorial da hepatite E aguda, atualmente, se baseia na detecção do anti-VHE IgM no soro e/ou na detecção do VHE-RNA no soro ou fezes. Do ponto de vista sorológico, numa infecção aguda para o VHE, estão presentes os anticorpos IgM e IgG, sendo este último também o único marcador de infecções passadas e, portanto, com um maior valor nos estudos de soroprevalência (Rodríguez-Frias *et al.*, 2012). Embora o anti-VHE IgG ou IgM estejam disponíveis comercialmente, a pesquisa desses marcadores não está incluída na rotina dos Laboratórios Centrais no nosso país. Portanto, alguns casos não estão sendo notificados.

Em imunossuprimidos, os anticorpos contra o VHE podem estar ausentes ou em quantidades mínimas, demonstrando a necessidade da utilização de técnicas moleculares para o diagnóstico da infecção pelo VHE (Colson *et al.*, 2009). Os trabalhos publicados na literatura demonstram a necessidade do desenvolvimento de estudos que utilizem as ferramentas moleculares, para melhor compreensão da infecção pelo VHE, em especial em imunossuprimidos.

4.13 TRATAMENTO

Na maioria dos casos, a infecção pelo VHE é aguda, autolimitada e eliminada espontaneamente, por isso não é necessário o uso de medicamentos específicos (Aslan *et al.*, 2020; Wedemeyer *et al.*, 2012). No entanto, a infecção pelo VHE em alguns casos pode evoluir para um quadro de insuficiência hepática e hepatite grave, especialmente em gestantes e em pacientes com doenças hepáticas crônicas prévias (Aslan *et al.*, 2020).

O uso da Ribavirina nos casos de pacientes infectados pelo VHE e com doenças hepáticas crônicas subjacentes mostra melhora clínica, com eliminação rápida do VHE e normalização das enzimas hepáticas (Péron *et al.*, 2011). A depuração viral ocorre em cerca de 90% dos pacientes tratados com Ribavirina, no entanto, seu uso é associado à anemia, sendo contraindicado para alguns pacientes (Kamar *et al.*, 2014; Pischke *et al.*, 2013).

Em pacientes imunocomprometidos, alguns autores sugerem a redução da terapia imunossupressora para a depuração viral e, nos casos crônicos pelo VHE, a administração de Interferon Peguilado e/ou Ribavirina (Abravanel *et al.*, 2013; Kamar *et al.*, 2010). Vale ressaltar que a Ribavirina é contraindicada em gestantes, devido ao efeito teratogênico (Aslan *et al.*, 2020; Wedemeyer *et al.*, 2012). Ademais, falhas terapêuticas são associadas ao uso da Ribavirina, sendo necessária a avaliação individual para escolha de tratamento e o desenvolvimento de drogas que possibilitem a resposta virológica sustentada. Uma alternativa é o uso do Sofosbuvir, que demonstra inibição da replicação do VHE *in vitro* (Dao Thi Vi *et al.*, 2016). Outra alternativa indicada em estudos *in vitro*, mas que ainda não foi testada em humanos, é o composto natural Silvestrol, que possui um efeito inibitório na replicação do VHE (Todt *et al.*, 2018). Os dois agentes antimicrobianos quimioterápicos, os NITD008 e GPC-N114, demonstraram potente efeito inibitório contra a replicação do VHE, sem causar citotoxicidade celular significativa em culturas de células (Netzler *et al.*, 2019). No entanto, a eficácia antiviral e a segurança desses compostos ainda são desconhecidas para infecções por VHE em humanos. Por isso, estudos futuros com novas alternativas terapêuticas para o VHE testadas em humanos são necessários.

4.14 PREVENÇÃO

As principais formas de contato com o VHE podem ser pela rota fecal-oral ou por transmissão zoonótica. Por isso, as medidas profiláticas são saneamento básico e esgotamento sanitário adequado, possibilitando o destino seguro das fezes, além do abastecimento de água potável, sanitização dos alimentos e higiene pessoal. Considerando seu potencial de transmissão zoonótica, recomenda-se evitar o consumo de carne crua ou malcozida, especialmente de suínos, bem como aderir a práticas sanitárias na manipulação e no abate de animais (Behrendt *et al.*, 2014; Wedemeyer *et al.*, 2012).

Alguns centros de pesquisa buscam produzir e estudar vacinas seguras e eficazes contra o VHE, como a Hecolin e a rHEV, que têm demonstrado imunogenicidade e segurança. A Hecolin induz uma ávida resposta de células T e contém proteína anti-capsídeo, sendo sua eficácia de 100 % contra o genótipo 1 do VHE. No entanto, os testes de segurança em gestantes e em pacientes imunocomprometidos estão em desenvolvimento (Nimgaonkar *et al.*, 2018). A rHEV é constituída por um segmento da ORF2 do genótipo 1 do VHE, sua eficácia foi testada em indivíduos do sexo masculino do exército do Nepal, apresentando resultado de 95,5%. No entanto, testes de eficácia e segurança dentre pessoas do sexo feminino são necessários (Aslan *et al.*, 2020; Nimgaonkar *et al.*, 2018). Embora, os estudos para o desenvolvimento de uma

vacina para o VHE sejam promissores, atualmente não existe uma estratégia de vacinação amplamente disponível. Por isso, é imprescindível o conhecimento e a adequada orientação sobre as formas de prevenção da infecção pelo VHE, principalmente entre os pacientes susceptíveis à forma crônica da doença.

5 MÉTODO

Esta seção apresenta o método adotado neste estudo para dar cumprimento aos objetivos estabelecidos.

5.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é classificado como de corte transversal.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos: Ambulatório Magalhães Neto (HUPES-UFBA) e na Unidade de Transplante Hepático do Hospital Português, ambos localizados na cidade de Salvador-BA.

5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os participantes foram previamente informados sobre a pesquisa, os objetivos da pesquisa e seus direitos. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE - (APÊNDICE A), previamente aprovado pelo comitê de ética do HUPES (ANEXO A) e do Hospital Português (ANEXO B), para formalizar a participação no estudo, os participantes foram incluídos. O voluntário pôde se retirar da pesquisa em qualquer momento, além de poder ter acesso aos resultados obtidos nos diferentes testes. Após a assinatura do TCLE, foram entrevistados pela equipe de trabalho, previamente treinada, utilizando o questionário clínico e epidemiológico (APÊNDICE B).

5.4 AMOSTRA

Um total de 443 voluntários foram recrutados entre março de 2018 e dezembro de 2019. O cálculo da amostra foi realizado considerando uma prevalência de 9,8% (15), utilizando-se o *software* Epi Info TM (CDC, Atlanta, EUA -www.cdc.gov).

As amostras de sangue foram coletadas em tubos de 10 mL, sem anticoagulante BD Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA). Em seguida, foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos em centrífuga refrigerada e, posteriormente, aliqüotadas e estocadas à -70° C, até sua manipulação.

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os voluntários incluídos no estudo foram: pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica virgens de tratamento, hepatite B crônica com AgHBe e anti-HBe positivos e sem estar em tratamento antiviral, hepatite auto-imune, hepatite induzida por medicamento (DILI) e transplantados hepáticos.

5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Excluíram-se do estudo pacientes com coinfeção VHC/VHB, VHC/HIV, VHB/HIV.

5.7 DETECÇÃO DE ANTICORPO ANTI-VHE IgG e IgM

A presença do anti-VHE IgG foi obtida utilizando-se o teste imunoenzimático ELISA anti-VHE IgM (Mikrogen®, Neuried, Alemanha), conforme orientações do fabricante. As amostras positivas para anti-VHE IgG foram testadas para presença de anti-VHE IgM, mediante o kit de ELISA (anti-VHE IgM da Mikrogen®, Neuried, Alemanha).

5.8 DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO VHE-RNA

O VHE-RNA foi isolado do soro, utilizando-se 200 µL da amostra, por meio de uma técnica de extração baseada no kit comercial QIAmp® MinElute® Virus Spin (Qiagen®, Hilden Germany), de acordo com as instruções do fabricante.

Após extração, o VHE-RNA foi transcrito imediatamente e amplificado pela técnica de Nested-PCR, utilizando-se *primers* específicos, desenhados pelos autores a partir da região ORF3:

5'-AATTATGCC(T)CAGTAC(T)CGG(A)GTTG-3',

5' CCTTA(G)TCC(T)TGCTGA(C)GCATTCTC-3',

5'-GTT(A)ATGCTT(C)TGCATA(T)CATGGCT-3'

5'-AGCCGACGAAATCAATTCTGTC-3'

Os produtos amplificados foram visualizados à luz ultravioleta, após eletroforese em gel de agarose a 1,5%. O resultado detectável foi evidenciado com bandas específicas.

Todas as amostras com anti-VHE IgG/IgM positivas e com VHE-RNA indetectável pelo Nested-PCR foram testadas, utilizando-se como método uma reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa em tempo real (qRT-PCR). O RNA viral foi eluído em 60 µL de tampão de eluição e submetido à amplificação por One-Step Real Time PCR, usando o kit RT-PCR QuantiFast Pathogen + IC® Qiagen® (Qiagen®, Hilden,

Alemanha) e os *primers* e a sonda TaqMan descritos anteriormente (Jothikumar *et al.*, 2006), que visam a região ORF3 altamente conservada. Diluições seriadas (25 mil0, 2.500, 250 e 25 UI/ml) do padrão internacional da OMS (6329/10, Paul Ehrlich Institute, Alemanha) quantificadas em 250 mil UI/ml foram utilizadas como curva padrão. Para avaliar a sensibilidade do ensaio, dez réplicas das diferentes diluições de baixa concentração (125, 62,5, 31,3, 25 e 12,5 UI/ml) do padrão internacional da OMS foram testadas e a sensibilidade foi estabelecida em 125 UI/ml. As amostras foram testadas em triplicata, com controles negativos incluídos em cada execução, além de diluições em série do padrão de referência para o VHE.

5.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados obtidos no estudo foram cadastrados e analisados com o auxílio do *software* Epi Info TM (CDC, Atlanta, EUA -www.cdc.gov). Para as análises estatísticas dos dados coletados no estudo utilizou-se o *software* SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., 2011).

As análises descritivas foram realizadas por meio de frequências absolutas e relativas, mediana e intervalos interquartis, com o objetivo de identificar as características gerais da amostra estudada. A normalidade da distribuição foi verificada por meio do teste Shapiro-Wilk e a análise de simetria e achatamento da distribuição.

O teste de Qui- quadrado e o Exato de Fisher foram utilizados para identificar a existência de associações entre as variáveis nominais. As variáveis contínuas foram comparadas com o teste de Mann-Whitney. Foi estabelecido um nível α de 5% de significância.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1

ALTA PREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE E EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA DE DIVERSAS ETIOLOGIAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO ESTADO DA BAHIA

Gisele B L Menezes^{1,2}
 Delvone Almeida²
 Sidelcina Pacheco²
 Douglas Oliveira Carmo Lima²
 Joao Renato Rebello Pinho³
 Raymundo Paraná²
 Maria Isabel Schinoni^{1,2}

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite E (VHE) pode acarretar uma hepatopatia severa e hepatite descompensada em pacientes com doença hepática crônica prévia de diversas etiologias. **Objetivos:** Determinar a soroprevalência do VHE em portadores do vírus da hepatite C (VHC), do vírus da hepatite B (VHB), da hepatite autoimune (HAI) e em pacientes com lesão hepática induzida por drogas (DILI); e investigar a presença do VHE por técnicas de biologia molecular. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal, tendo como amostra total de 301 voluntários de ambulatório de hepatologia de um centro universitário de referência na Bahia. A detecção de anticorpos IgM e IgG anti-VHE foi determinada através do ELISA da Mikrogen® (RecomWell anti-HEV IgG e IgM, Mikrogen®, Alemanha), para a detecção do VHE-RNA foi utilizada a técnica de *Nested-PCR* e para confirmação o PCR em tempo real *One-step* (Taqman, Life Technologies™, Foster City, CA, USA). **Resultados:** A prevalência global do anti-VHE IgG e IgM na população estudada foi de 12,95% e 2,3%, respectivamente, enquanto as prevalências por grupos foram: anti-VHE IgG no: VHC com 13,2%, VHB com 13%, HAI com 8,1 e DILI com 21,1. O consumo de caça foi relatado por 50% dos pacientes com sorologia positiva e por 32,7% dos pacientes ou com sorologia negativa. Os pacientes com hepatite crônica pelo VHC e sorologia IgG VHE positiva apresentaram aumento nos níveis de transaminases em 66,7 % (10/15) dos casos, enquanto nos soronegativos essa elevação esteve presente em 42,4% (42/99) dos casos (p<0,05). A fibrose de grau 3 esteve presente em 25% dos pacientes com anti-VHE positivo e em apenas 13,5% dos anti-VHE negativo. **Conclusões:** Observou-se elevada soroprevalência do VHE em nosso meio, sendo que o consumo de animais de caça pode estar relacionado com a transmissão do pelo VHE. Dentre os pacientes com sorologia concomitantemente positivas para anti VHE IgG e IgM, 57,1% (4/7) apresentaram níveis mais elevados de TGO e TGP, sugerindo a infecção aguda pelo VHE. Foi demonstrada relação entre coinfeção do VHE/VHC e a elevação dos níveis de transaminases. No entanto, estudos futuros com avaliação de diversos parâmetros clínicos e de investigação da circulação do VHE em animais domésticos e selvagens em nosso estado são necessários.

Palavras-chaves: hepatite E, hepatite B, hepatite C, DILLI, HAI.

1 Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas - Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia, Brasil.

2 Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia, Brasil.

3 Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, Instituto de Medicina Tropical e Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

*Correspondente: Gisele Barreto Lopes Menezes, doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde (ICS-UFBA); Mestre Patologia (FIOCRUZ-UFBA); Professora Assistente da Universidade Católica do Salvador. Correspondência: Gisele Barreto Lopes Menezes. Núcleo de Ensaios Clínicos da Bahia – Hospital Universitário Professor Edgard Santos. 1º Subsolo. Rua. Dr. Augusto Viana, S/N - CEP 40110-060, Salvador, BA – Brasil. Tel (71) 3283-8278. gilopesm@gmail.com

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da hepatite E (VHE) é a principal causa da hepatite aguda no mundo ⁽¹⁾. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 20 milhões de pessoas se infectem por VHE a cada ano, com 3 milhões de casos sintomáticos e 56.600 casos de óbitos relacionados ao VHE ⁽²⁾.

O Brasil é considerado uma região com endemicidade moderada, com taxas de soroprevalência variando de 0,3 a 19,5 ⁽³⁻¹²⁾. Os estudos publicados apresentam variedade na prevalência, devido à diversidade na população e na região estudada, além das diferentes metodologias utilizadas para o diagnóstico.

A hepatite E é considerada uma infecção curável, autolimitada e aguda. Embora com potencial de gravidade em algumas situações, sobretudo em mulheres grávidas ^(13,14), não existia relação com a cronificação e seus riscos ⁽¹⁵⁾. No entanto, alguns estudos publicados demonstram a ocorrência de hepatite E crônica em diferentes grupos de pacientes, especialmente em indivíduos com algum grau de imunossupressão ^(4, 16-19). Os pacientes com hepatite autoimune (HAI), devido ao tratamento imunossupressor, têm um risco aumentado de desenvolver uma infecção crônica pelo vírus E ⁽²⁰⁾.

Alguns estudos demonstram altas taxas de morbidade e mortalidade associada à infecção por VHE, em pacientes com cirrose hepática ⁽⁹⁾ e coinfetados por outros vírus hepatotrópicos ^(10,11). As consequências da infecção pelo VHE, em pacientes com infecção crônica por outros vírus e manifestações hepáticas, não são totalmente compreendidas. Ademais, na maioria dos países não existe vacinação para o VHE, como ocorre com os vírus da hepatite A (VHA) e da hepatite B (VHB), tornando os pacientes suscetíveis à coinfeção e a piora no curso clínico da doença. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência do VHE em diferentes grupos de pacientes, relacionando com achados clínicos, sociodemográficos e de hábitos de vida.

MÉTODO

DESENHO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

Um estudo de corte transversal foi conduzido numa amostra de 301 voluntários. O cálculo da amostra foi realizado considerando uma prevalência de 9,8% ⁽¹⁵⁾, utilizando o *software* Epi Info TM (CDC, Atlanta, EUA - www.cdc.gov).

Os voluntários foram recrutados no Ambulatório Magalhães Neto, do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), entre 2018 e 2019. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo de pesquisa foi previamente aprovado pelo comitê de ética do HUPES (Número do Parecer: 2.368.68/ CAAE: 61187416.7.3001.5029).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os voluntários incluídos no estudo foram: pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica, virgens de tratamento, hepatite B crônica com AgHBe e anti-HBe positivos e estar em tratamento antiviral, hepatite autoimune e hepatite induzida por medicamento (DILI).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com coinfeção VHC/VHB, VHC/HIV, VHB/HIV.

COLETA DE AMOSTRAS

As amostras de sangue foram coletadas em tubos de 10 mL, sem anticoagulante BD Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA). Em seguida, foram centrifugadas a 3 mil rpm por 15 minutos, em centrífuga refrigerada e posteriormente aliqüotadas e estocadas à -70° C até sua manipulação. Os dados de transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e da avaliação histológica foram obtidos no momento da coleta das amostras biológicas.

DETECÇÃO DE ANTICORPO ANTI-VHE IgG e IgM

A presença do anti-VHE IgG foi obtida utilizando-se o teste imunoenzimático (ELISA anti-VHE IgM da Mikrogen®, Neuried, Alemanha), conforme orientações do fabricante. As amostras positivas para anti-VHE IgG foram testadas para presença de anti-VHE IgM através do kit de ELISA (anti-VHE IgM da Mikrogen®, Neuried, Alemanha).

DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO VHE-RNA

O VHE-RNA foi isolado do soro, utilizando-se 200 µL da amostra, mediante uma técnica de extração, baseada no kit comercial QIAmp® MinElute® Virus Spin (Qiagen®, Hilden Germany), de acordo com as instruções do fabricante.

Após extração, o VHE-RNA foi transcrito imediatamente e amplificado pela técnica de *Nested*-PCR, utilizando-se *primers* específicos:

5'-AATTATGCC(T)CAGTAC(T)CGG(A)GTTG-3',
 5' CCTTA(G)TCC(T)TGCTGA(C)GCATTCTC-3',
 5'-GTT(A)ATGCTT(C)TGCATA(T)CATGGCT-3'
 5'-AGCCGACGAAATCAATTCTGTC-3'

Os produtos amplificados foram visualizados à luz ultravioleta após eletroforese em gel de agarose a 1,5%. O resultado detectável foi evidenciado com bandas específicas.

Todas as amostras com anti-VHE IgG/IgM positivas e com VHE-RNA indetectável pelo *Nested*-PCR foram testadas, utilizando-se a metodologia de uma reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa em tempo real (qRT-PCR). O RNA viral foi eluído em 60 µL de tampão de eluição e submetido à amplificação por *One-Step* Real Time PCR, usando o kit RT-PCR QuantiFast Pathogen + IC® Qiagen® (Qiagen®, Hilden, Alemanha) e os *primers* e a sonda *TaqMan* descritos anteriormente ²¹, que visam à região ORF3 altamente conservada. Diluições seriadas (25.000, 2.500, 250 e 25 UI/ml) do padrão internacional da OMS (6329/10, Paul Ehrlich Institute, Alemanha), quantificadas em 250 mil UI/ml, foram utilizadas como curva padrão. Para avaliar a sensibilidade do ensaio, dez réplicas das diferentes diluições de baixa concentração (125, 62,5, 31,3, 25 e 12,5 UI/ml) do padrão internacional da OMS foram testadas e a sensibilidade foi estabelecida em 125 UI/ml. As amostras foram testadas em triplicata, com controles negativos incluídos em cada execução, além de diluições em série do padrão de referência para o VHE.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos no estudo foram cadastrados e analisados com o auxílio do *software* Epi Info TM (CDC, Atlanta, EUA -www.cdc.gov). Para as análises estatísticas dos dados coletados, utilizou-se o *software* SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., 2011).

As análises descritivas foram realizadas por meio de frequências absolutas e relativas, mediana e intervalos interquartis, com o objetivo de identificar as características gerais da amostra estudada. A normalidade da distribuição foi verificada por meio do teste Shapiro-Wilk e pela análise de simetria e achatamento da distribuição.

O teste de Qui- quadrado e o Exato de Fisher foram utilizados para identificar a existência de associações entre as variáveis nominais. As variáveis contínuas foram comparadas com o teste de Mann-Whitney. Estabeleceu-se um nível α de 5% de significância.

RESULTADOS

Analisaram-se 301 voluntários de diferentes grupos de pacientes com hepatopatia: 131 com hepatite B crônica, 114 pacientes com hepatite C crônica, ambas virgens de tratamento, 37 com hepatite autoimune (HAI) em tratamento com imunossupressor (Azatipoprina e/ou Prednisona) e 19 com hepatite induzida por medicamentos (*drug-induced liver injury* - DILI).

A prevalência global da amostra foi: anti-VHE IgG no soro: 12,95% e de IgM foi de 2,4%. Ao estratificar por grupos, a maior prevalência encontrada nos pacientes com DILI foi de 21,1% e a menor prevalência dentre os pacientes com HAI, foi de 8,1%. As prevalências dentre os pacientes com hepatite C e B foram similares, 13,2 e 13 %, respectivamente (Tabela 1).

Enquanto a prevalência de anti-VHE IgM encontrada foi de 5,3% (1/19), 3,8% (5/131) e 0,9% (1/114) entre os pacientes com DILI, VHB e VHC, respectivamente, os pacientes com HAI não apresentaram soropositividade para o anti-VHE IgM (Tabela 1). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as soroprevalências de anti-VHE IgG e IgM nos grupos estudados.

Tabela 1 – Soroprevalência de Anti-VHE IgG e IgM em diferentes grupos de pacientes.

Grupos	SOROPREVALÊNCIA % (n)			
	Anti-VHE IgG	Valor de p	Anti-VHE IgM	Valor de p
VHC	13,2 (15/114)		0,9 (1/114)	
VHB	13 (17/131)		3,8 (5/131)	
HAI	8,1 (3/37)		0	
DILI	21,1 (4/19)		5,3 (1/19)	
TOTAL	12,95 (39/301)	0,582	2,3 (7/301)	0,304

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: Teste Qui-quadrado de Pearson

Os dados demográficos e sorológicos estão apresentados na Tabela 2. A média de idade observada na população foi de 52,1 (\pm 15,7). A idade média foi maior entre os pacientes com o vírus da hepatite C (VHC), com média de 59 anos (\pm 14,7), com diferença foi significativa ($p < 0,001$). No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para o anti-VHE IgG ($p = 0,662$).

Entre os participantes do estudo, 52,1% (157/301) pertenciam ao sexo feminino e 47,8% (144/301), ao masculino. No entanto, houve predominância do sexo masculino entre os pacientes com sorologia positiva para VHE, observado em 69,2% (27/39) dos casos ($p < 0,001$).

A raça parda foi mais prevalente em todos os grupos, seguida pela negra e branca. Enquanto entre os voluntários com anti-VHE IgG positivo houve predominância da raça parda com 53,8% (21/39), seguida da branca com 33,33% (13/39) e negra com 12,82% (5/39), a diferença foi considerada estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Não foi observada diferença estatística relevante entre o estado civil e a renda familiar dos participantes da pesquisa. O ensino médio foi o nível de escolaridade mais frequente entre os grupos, seguido por ensino fundamental e superior; houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes ($p < 0,05$). No entanto, não foi observada diferença significativa na associação entre escolaridade e sorologia para o VHE ($p = 0,87$).

Tabela 2 – Características demográficas e sorológicas de pacientes

Característica (N)	Grupos				Valor de p	ELISA Anti-VHE IgG		Valor de p
	VHC (114)	VHB (131)	HAI (37)	DILI (19)		POSITIVO (39)	NEGATIVO (262)	
Idade - média (± DP)	58,9 (±13,1)	49,4 (± 16,1)	45,5 (±14,3)	41,8 (±14,7)	<0,001	53,1 (±15,7)	51,9 (±15,8)	0,662*
20 - 40 n(%)	12 (10,5)	46 (35,1)	12 (32,4)	8 (42,1)		11 (28,2)	67 (25,6)	
41 - 60 n(%)	41 (36)	42 (32,1)	21 (56,8)	8 (42,1)		13 (33,3)	99 (37,8)	
≥ 60 n(%)	61 (53,5)	43 (32,8)	4 (10,8)	3 (15,8)		15 (38,5)	96 (36,6)	
Sexo n(%)					<0,001			<0,001*
Feminino	47 (41,2)	66 (50,4)	31 (83,8)	13 (68,4)		12 (30,8)	145 (55,3)	
Masculino	67 (58,8)	65 (49,6)	6 (16,2)	6 (31,6)		27 (69,2)	117 (44,7)	
Raça autodeclarada n(%)					0,31			<0,05*
Branca	31 (27,2)	30 (22,9)	3 (8,1)	3 (15,8)		13 (33,33)	54 (20,6)	
Parda	48 (42,1)	65 (49,6)	21 (56,8)	10 (52,6)		21 (53,8)	123 (46,9)	
Negra	35 (30,7)	36 (27,5)	13 (35,1)	6 (31,6)		5 (12,8)	85 (32,4)	
Estado Civil					0,82			0,25*
Solteiro(a)	35 (30,7)	48 (36,6)	15 (40,5)	5 (26,3)		16 (41)	87 (33,2)	
Casado(a)/União consensual	57 (50)	55 (42)	16 (43,2)	10 (52,6)		19 (48,7)	119 (45,4)	
Viúvo(a)/Separado(a)	22 (19,3)	28 (21,4)	6 (16,25)	4 (21,1)		4 (10,3)	56 (21,4)	
Escolaridade (ensino) n(%)					<0,05			0,87*
Fundamental	44 (38,6)	31 (23,7)	6 (16,2)	8 (42,1)		9 (23)	77 (29,4)	
Médio	57 (50)	79 (60,3)	25 (67,6)	10 (52,6)		23 (59)	148 (56,5)	
Superior	13 (11,4)	21 (16)	6 (16,2)	1 (5,3)		7 (18)	37 (14,1)	
Renda familiar (salário mínimo) - n(%)					0,397			0,804 #
< 1	31 (27,2)	34 (26)	11 (29,7)	6 (31,6)		10 (25,6)	72 (27,5)	
1 - 5	77 (67,5)	90 (68,7)	11 (70,3)	13 (68,4)		28 (71,8)	178 (67,9)	
> 5	6 (5,3)	7 (5,3)	0 (0)	0 (0)		1 (2,6)	12 (4,6)	

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda:* Teste Qui-quadrado de Pearson. # Testes Exato de Fisher.

Sobre fatores e comportamentos de risco entre os voluntários estudados, a maioria relatou residir em zona urbana e apresentar rede de esgoto e água encanada, dos quais 69,2% dos voluntários com sorologia positiva e 72,3 % com sorologia negativa relataram residir em zona urbana; na variável rede de esgoto 71,8 % dos voluntários com anti-VHE positivo e 83,1% com anti-VHE negativo, relataram possuir rede de esgoto em suas residências. A água encanada foi uma variável amplamente disponível, sem relação com o resultado sorológico (Tabela 3).

O contato com suínos foi relatado por 26,3% e 20,5% dos pacientes anti-VHE positivos e negativos, respectivamente, enquanto relataram comer carne suína: 82,1% com anti-VHE IgG e 74,9% dos pacientes anti -VHE IgG negativo. O consumo de carne de caça foi relatado por 50% dos pacientes com sorologia positiva e por 32,7% dos pacientes com sorologia negativa, apresentando um diferencial estatístico ($p < 0,05$). Quanto ao consumo de marisco cru, não foi observada diferença significativa ($p = 0,324$), sendo observados 64,1% e 55,7 % dos voluntários com sorologia positiva e negativa para o anti-VHE IgG, respectivamente.

Tabela 3 – Fatores associados ao comportamento e exposição de paciente com sorologia para o Anti-VHE IgG.

VARIÁVEIS	ANTI-VHE IgG POSITIVO		ANTI-VHE IgG NEGATIVO	
	N	%	N	%
Zona				p = 0,69*
URBANA	27	69,2	188	72,3
RURAL	12	30,8	72	27,7
Possui rede de esgoto				p = 0,088*
SIM	28	71,8	217	83,1
NÃO	11	28,2	44	16,9
Possui água encanada				p = 0,92#
SIM	38	97,4	255	97,7
NÃO	1	2,6	6	2,3
Contato com suínos				p = 0,417*
SIM	10	26,3	53	20,5
NÃO	28	73,7	205	79,5
Consumo de suínos				p = 0,332*
SIM	32	82,1	188	74,9
NÃO	7	17,9	63	25,1
Consumo de caça				p < 0,05*
SIM	19	50	82	32,7
NÃO	19	50	169	67,3
Cosumo de Marisco				p = 0,324*
SIM	25	64,1	146	55,7
NÃO	14	35,9	116	44,3

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: * Teste Qui-quadrado de Pearson. # Testes Exato de Fisher.

Os valores de mediana dos marcadores bioquímicos de TGO, TGP, GGT e FA não apresentam diferença importante, ao considerar a soropositividade para o anti-VHE IgG. No entanto, demonstram maior elevação nos pacientes com DILI, sem relação com sorologia para o anti-VHE (Tabela 4). Ao considerar a sorologia para o VHE e sua associação com alteração dos níveis de enzimas hepáticas entre os pacientes portadores de VHC, 66,7 % (10/15) apresentaram sorologia positiva para VHE e 42,4% (42/99), com sorologia negativa para VHE, e tiveram um aumento nos níveis de transaminases ($p < 0,05$). O mesmo não foi observado para GGT e FA (Tabela 4)

Os pacientes com anti-VHE IgM positivo apresentaram aumento dos níveis de TGO em 57,1% (4/7) dos casos de TGP em 85,7 % (6/7). Os pacientes com antiVHE IgM negativo com a elevação de TGO e TGP foram observadas em 36,1% (106/294) e 30,3% (89/294), respectivamente; essa diferença entre ambos os grupos de perfis sorológicos foi estatisticamente significativa (TGO e TGP - $p < 0,05$). Todos os pacientes com sorologia positiva para o IgM apresentavam sorologia positiva para o IgG.

Entre os pacientes com o VHC, o genótipo 1 foi o mais observado em 84,2% (96/114) e o genótipo 3 15,8% (18/114), dos quais 80% (12/15) dos pacientes com IgG VHE positivo apresentavam o genótipo 1, enquanto os que eram IgG anti-VHE negativo tinham o genótipo 1 em 84,8% (84/99) e o genótipo 3 em 15,2% (15/99). Isto pode acontecer porque no Estado da Bahia o genótipo predominante do VHC é o 1.

Tabela 4 – Dados laboratoriais e sorológicos por grupos de pacientes.

DADOS	ANTI-VHE IgG POSITIVO				ANTI-VHE IgG NEGATIVO			
	VHC (15)	VHB (17)	HAI (3)	DILI (4)	VHC (99)	VHB (114)	HAI (34)	DILI (15)
TGO	p<0,05							
Mediana (IQR)	46 (29-86,5)	33 (27-40)	37 (33-38)	559 (301-679)	36 (28-57)	27 (23-37)	31 (24-49,8)	569 (466-1322)
Normal n (%)	5 (33,3)	14 (82,4)	3 (100)	4 (100)	57 (57,6)	91 (79,8)	21 (31,8)	0 (0)
Alterada n (%)	10 (66,7)	3 (17,6)	0 (0)	0 (0)	42 (42,4)	23 (20,2)	13 (38,2)	15 (100)
TGP	p<0,05							
Mediana (IQR)	54 (22-137)	45 (32-75)	37 (27-56)	428(188-767)	47 (32-81)	31 (22-40)	30 (22-56)	704 (342-928)
Normal n (%)	10 (66,7)	10 (58,8)	2 (66,7)	4 (100)	59 (59,6)	98 (86)	26 (78,8)	0 (0)
Alterada n (%)	5 (33,3)	7 (41,2)	1 (33,3)	0 (0)	40 (40,4)	16 (14)	7 (21,2)	15 (100)
GGT								
Mediana (IQR)	66 (35-103)	36 (19-47)	106 (32-227)	216 (98-602)	46 (32-74)	37 (22-65)	51 (26-105)	486 (303-530)
Normal n (%)	8 (53,3)	14 (82,4)	1 (33,3)	1 (25)	77 (77,8)	9 (79,6)	24 (70,6)	3 (20)
Alterada n (%)	7 (46,7)	3 (17,6)	2 (66,7)	3 (75)	22 (22,2)	23 (20,4)	10 (29,4)	12 (80)
FA								
Mediana (IQR)	55 (40-97,7)	56 (24-72)	90 (75-125)	138 (297-425)	52 (38-85)	50 (35-86)	47 (35,4-86)	123 (101-240)
Normal n (%)	13 (86,7)	17 (100)	2 (66,7)	1 (25)	94 (96,9)	101 (91)	31 (93,9)	8 (57,1)
Alterada n (%)	2 (13,3)	0 (0)	1 (33,3)	3 (75)	3 (3,1)	10 (9)	2 (6,1)	6 (42,9)

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: IQR – intervalo interquartil. Teste Exato de Fisher.

O estágio de fibrose hepática estava registrado em 44,9% (135/301) dos grupos de pacientes (tabela 5). Embora a fibrose de grau 3 esteve presente em 25% dos pacientes com anti-VHE IgG positivo e em apenas 13,5% dos anti-VHEIgG negativo, não foi observada diferença estatisticamente significantes entre os grupos ($p = 0,248$).

Tabela 5 – Características do estágio de fibrose dos pacientes.

GRAU DE FIBROSE % (n)						Valor de p
	VHC	VHB	HAI	DILI	TOTAL	
Anti VHE IgG POSITIVO % (n=24)						
F0	33,3 (2/6)	33,3 (2/6)	16,7 (1/6)	16,7 (1/6)	25 (6)	
F1	33,3 (2/6)	50 (3/6)	16,7 (1/6)	0	25 (6)	
F2	50 (3/6)	33,3 (2/6)	0	16,7 (1/6)	25 (6)	
F3	33,3 (2/6)	33,3 (2/6)	16,7 (1/6)	16,7 (1/6)	25 (6)	
F4	0	0	0	0	0	
Anti VHE IgG NEGATIVO (n=111)						
F0	33,3 (2/6)	33,3 (2/6)	16,7 (1/6)	16,7 (1/6)	5,4 (6)	
F1	42,6 (23/54)	29,6 (16/54)	24,1 (13/54)	3,7 (2/54)	48,7 (54)	
F2	47,6 (10/21)	38,1 (8/21)	14,3 (3/21)	0	18,9 (21)	
F3	40 (6/15)	46,7 (7/15)	13,3 (2/15)	0	13,5 (15)	
F4	46,7 (7/15)	46,7 (7/15)	6,6 (1/15)	0	13,5 (15)	0,248

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: Teste Exato de Fisher

Nenhuma das amostras estudadas foram detectáveis para o VHE-RNA por PCR, demonstrando a ausência de viremia para o VHE no grupo estudado.

DISCUSSÃO

Os estudos de soroprevalência da hepatite E no país demonstram ampla variedade de dados e diversidade de população estudada. Embora alguns autores tenham correlacionado a doença hepática crônica e a infecção pelo VHE, ainda existe limitação de dados sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos, etiológicos e demográficos relacionados ao vírus.

A prevalência de anti-VHE IgG observada na população estudada foi de 12,95%. Estudos que avaliaram a prevalência em pacientes com doença hepática prévia, como VHC⁶, pacientes com e sem cirrose⁷, grupos de risco¹² e transplantados hepáticos²² obtiveram 10,2%, 13,2%, 19,5% e 8,2%, respectivamente. Tengan e colaboradores²³, em uma metanálise, estimaram uma prevalência média do VHE no Brasil de 6,0% (IC 95%: 5,0–7,0), sendo observada uma elevada heterogeneidade dos dados no valor de 86,7%, em decorrência da diversidade de estratégias metodológicas utilizadas nos estudos incluídos na revisão, como diferentes populações amostrais, tipo de teste diagnóstico e região geográfica.

Os estudos publicados revelam a prevalência entre diferentes grupos amostrais. Em doadores de sangue, os valores observados foram de 0,44%¹⁴, 2%²⁵, 2,3%²⁸, 9,8%²⁹ e 10%⁵, enquanto que em grupos representativos da população geral foram observadas prevalências variando de 2,4 a 12,9%³¹⁻³³ os pacientes em hemodiálise de 0 a 6,2%^{14, 24, 25}. Entre gestantes, foi obtida prevalência de 0¹⁴, 1,0%²³ e 19%¹³; os imunossuprimidos pelo HIV, 6,4%²⁶ e 4,1%³⁰; os transplantados renais, de 2,5%²⁶, 15%⁴ e transplantados hepáticos de 8,2%²².

A ampla variação das taxas de soroprevalência observadas no Brasil dificulta a interpretação da magnitude da infecção no país. Adicionalmente, não existe uma política pública e inclusão da investigação epidemiológica na prática clínica, embora os estudos com foco nos dados epidemiológicos contribuiriam no entendimento da distribuição do VHE no país.

No presente estudo, a prevalência global de anti-VHE IgM foi de 2,4%; já os dados publicados na literatura revelam prevalência de anti-VHE IgM variando de 0,2 a 1,5%^{3, 8, 12, 26-28}. A história natural da infecção pelo VHE demonstra que os níveis do anti-VHE IgM atingem um pico de elevação em torno da oitava semana de exposição o vírus, no entanto, após cerca de 32 semanas torna-se indetectável na maioria dos pacientes³⁴. A detecção do marcador anti-VHE IgM pode ser um indicativo da infecção aguda³⁵, sabendo-se que a hepatite aguda pelo VHE deve ser considerada quando o anti-VHE IgM e/ou IgG estiverem presentes. Em todos os casos de nossa casuística, que apresentaram anti-VHE IgM positivo, houve soropositividade concomitante para o IgG anti VHE e o VHE-RNA foi indetectável, sugerindo uma provável detecção tardia do anti-VHE IgM e um provável quadro de hepatite aguda, apesar da viremia negativa³⁵. Adicionalmente, esses pacientes tinham níveis mais elevados de TGO em 57,1% (4/7) e de TGP em 85,7 % (6/7) dos casos.

A presença de anti-VHE IgG mostrou-se mais comum dentre os indivíduos do sexo masculino, em 69,2% (27/39). Estudos anteriores corroboram nossos achados. Oliveira e colaboradores²⁷ observaram que 62,5% dos voluntários com sorologia positiva para anti-VHE IgG eram do sexo masculino; Hering e colaboradores⁴ obtiveram uma distribuição de 71% do sexo masculino na população estudada, enquanto Trinta e colaboradores²⁴ demonstraram uma prevalência em doadores de sangue do sexo masculino de 4%, enquanto em mulheres grávidas foi de 1%. Esses achados sugerem que pessoas do sexo masculino sejam mais susceptíveis à infecção pelo vírus, possivelmente por haver maior exposição.

Nossos achados indicam que a prevalência de anti-VHE IgG variou de 21,1% a 8,1%, indicando que a diferença entre os grupos não foi significativa ($p = 0,582$). No entanto, entre os pacientes com hepatite C e sorologia anti VHE Ig G +, observaram-se elevações nos níveis séricos de TGO e TGP ($p < 0,05$). Estudos anteriores sinalizam existir relação entre superinfecção com VHC e VHE e pior prognóstico^{6,37,38}. Elhendawy e colaboradores³⁷, em uma coorte prospectiva, estudaram aldeões infectados pelo HCV, sendo que o anti-VHE IgG foi positivo em 71,4% dos pacientes com hepatite crônica e em 96,1% dos pacientes com doença hepática avançada, sugerindo uma relação entre VHE e VHC e um efeito de VHE sobre progressão para doença hepática tardia.

Bayram e colaboradores³⁸ demonstraram presença de anti-VHE IgG em 54% (94/174) dos pacientes com hepatite C crônica e em 13,7% (26/190) dos pacientes com hepatite B crônica. A presença de infecção por VHE foi significativamente maior em portadores crônicos do vírus C, sugerindo uma relação entre a superinfecção com VHE e maior gravidade da doença hepática em pacientes com hepatite crônica. Embora não exista atualmente indicação da investigação sorológica do VHE em pacientes com hepatite crônica, com base em nossos achados e estudos prévios pode-se sugerir a contribuição valiosa do anti-VHE IgG no acompanhamento de paciente com hepatite crônica, especialmente pelo VHC.

Alguns autores discutem a possibilidade da existência de rotas de transmissão semelhantes entre VHC, VHB e VHE, como a sexual dentre em homens que fazem sexo oral com homens, e parenteral^{6,37,38}, mas não existe consenso sobre que tipo de transmissão sexual deve ser em homem que faz sexo oral com homem³⁹. Ademais, considerando que pode existir uma maior gravidade da condição hepática associada com a superinfecção pelo VHE, recomenda-se a orientação para medidas profiláticas, como orientação no consumo de água, frutos do mar, derivados de suínos e caça, entre pacientes com hepatite crônica.

Existem evidências na literatura sobre a associação entre a ingestão de carne suína crua ou malcozida e a infecção por VHE^{38,40}. No presente estudo, não foi observada diferença significativa entre o consumo de suínos e anti-VHE IgG. Os dados publicados por Bricks e colaboradores⁶ demonstraram ausência de associação entre anti-VHE IgG reativo e o consumo de carne de porco, embora foi observada uma relação entre positividade do anti-VHE IgG e histórico de contato com porcos.

Vale ressaltar que, entre as variáveis de exposição, o consumo de caça mostrou-se significativamente associada à sorologia positiva para o VHE. Estudos prévios sugerem a contaminação de diversos animais pelo VHE, como javalis⁴², coelhos⁴³, veados e cervos⁴⁴⁻⁴⁶. No entanto, há indicação que a contaminação seja mais provável pelo consumo da carne crua ou malcozida e por isso o uso de tratamento térmico adequado, superior a 72° C por no mínimo 20 minutos, possibilite a inativação do VHE⁴⁶.

O presente estudo apresenta limitações pelo número relativamente pequeno de amostras, especialmente nos grupos de pacientes com HAI e DILI, além da ausência de viremia, impossibilitando a caracterização molecular do VHE. Essa dificuldade na determinação do VHE-RNA pode estar associada ao uso de técnicas moleculares *in house*, com a ausência de determinação do limite de detecção. Para atenuar essa limitação, testamos as amostras indetectáveis para o VHE-RNA que apresentavam sorologia positiva, utilizando a metodologia de PCR em tempo real One-step²¹. No entanto, é importante destacar que outros estudos não

tiveram sucesso na detecção do VHE-RNA em nosso meio ^{3,12}, provavelmente devido à história natural da infecção pelo VHE, considerando que a infecção aguda apresenta um curto período de viremia e o *clearance* viral ocorre logo após a soroconversão ⁴⁷.

Em conclusão, nossos resultados mostram elevada soroprevalência do VHE IgG, com possível relação entre a coinfeção do VHE/VHC e os níveis mais elevados de transaminases. Os pacientes com ambos marcadores sorológicos positivos apresentaram elevação de transaminases, sugerindo hepatite aguda, apesar da viremia indetectável. No grupo de pacientes com DILI, foi observada maior prevalência de anti-VHE IgG e IgM, indicando a necessidade de investigação da infecção pelo VHE nesse grupo de pacientes na prática clínica.

Adicionalmente, nossos dados indicam a associação do consumo de animais de caça e a infecção pelo VHE. No entanto, vale ressaltar que estudos futuros para avaliar a circulação do VHE entre diferentes animais, em nosso meio, e investigar a relação entre o consumo de carne de caça e a infecção pelo VHE são necessários para corroborar nossos achados. Existe ainda a necessidade de avaliação da circulação do VHE em regiões rurais, especialmente nos criadouros de porcos e em suas proximidades.

REFERÊNCIAS

- 1 Colson P, Dhiver C, Gérolami R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Dec;14(12):1176-80. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02102.x.
- 2 World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en>. Acesso em 06 /12/2021.
- 3 Souza AJS, Oliveira CMA, Sarmento VP, Chagas AACD, Nonato NS, Brito DCN, Barbosa KMV, Soares MDCP, Nunes HM. Hepatitis E virus infection among rural Afro-descendant communities from the eastern Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018 Nov-Dec;51(6):803-7. doi: 10.1590/0037-8682-0394-2017.
- 4 Hering T, Passos AM, Perez RM, Bilar J, Fragano D, Granato C, et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J. Med. Virol.* 2014;86(6):948-53. doi: 10.1002/jmv.23915.
- 5 Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J. Med. Virol.* 2016;88(2):361-4. doi: 10.1002/jmv.24336.
- 6 Bricks G, Senise JF, Pott Junior H, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C. *Brazil Braz J Infect Dis*, 2018; 22:85-91.

- 7 Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H, Grandi G, Carnaúba-Jr D, de Moraes HAB, et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz. J. Infect. Dis.* 2019;23(1):45–52. doi: 10.1016/j.bjid.2019.02.002.
- 8 Castro VOL, Tejada-Strop A, Weis SMS, Stábile AC, de Oliveira SMVL, Teles SA, et al. Evidence of hepatitis E virus infections among persons who use crack cocaine from the Midwest region of Brazil. *J. Med. Virol.* 2019;91(1):151–4. doi: 10.1002/jmv.25288.
- 9 Kumar AS, Kumar SP, Singh R, *et al.* Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death *J Hepatol*, 2007;46:387-94.
- 10 Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2000;7 (Suppl. 1):7-8.
- 11 Sagnelli NE, Coppola V M, *et al.* HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course *Hepatology*, 2002;36:1285-91.
- 12 Costa MB, Gouvêa MSG, Chuffi S, Dellavia GH, Ornel F, Von Diemen L, Kessler F, Pinho JRR, Álvares-da-Silva MR. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. *Sci Rep.* 2021 Mar 16;11(1):6011. doi: 10.1038/s41598-021-85365-5.
- 13 Hardtke S, Rocco R, Ogata J, Braga S, Barbosa M, Wranke A, et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002–2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil. *J. Med. Virol.* 2018;90(12):1856–62. doi: 10.1002/jmv.25274.
- 14 Kiesslich D, Rocha Jr JE e Crispim MA. Prevalence of hepatitis E virus antibodies among different groups in the Amazonian basin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2002.
- 15 Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011;161(1):31–9.
- 16 Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany--an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(35-36): 577-83.
- 17 Kaene F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, Baragwanath G, Lin N, Henley W, Ngui SL, Ijaz S, Dalton H. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* 2012;13(1):83-8.
- 18 Junge N, Pischke S, Baumann U, Goldschmidt I, Manns M, Wedemeyer H, et al. Results of single-center screening for chronic hepatitis e in children after liver transplantation and report on successful treatment with ribavirin. *Pediatr Transplant.* 2013;17(4):343–7.
- 19 De Niet A, Zaaier HL, Ten Berge I, Weegink CJ, Reesink HW, Beuers U. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *Neth J Med.* 2012;70(6):261–6.

- 20 Calisti G, Irish D, Ijaz S, Tedder R, Moore K. Acute hepatitis E mimicking a flare of disease in a patient with chronic autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol.* 2017.
- 21 Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods.* 2006;131(1):65-71.
- 22 Moraes ACP, Gouvea MG, Ferreira AC, Pinho JRR, Mello ES, D'Albuquerque LAC, Terrabuio D, Abdala E, Carrilho FJ, Pessoa MG. The impact of hepatitis E infection on hepatic fibrosis in liver transplanted patients for hepatitis C infection. *Braz J Infect Dis.* 2021 May-Jun;25(3):101587. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101587.
- 23 Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.*2019; 8(3).
- 24 Trinta KS, Liberto MI, Paula VS, Yoshida CF, Gaspar AM. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:25–9.
- 25 Parana R, Cotrim HP, Cortey-Boennec ML, Trepo C, Lyra L. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit of liver diseases in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:60–1.
- 26 Ferreira AC, Gomes-Gouvea MS, Lisboa-Neto G, Mendes-Correa MCJ, Picone CM, Salles NA, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol.* 2018;163:43–9.
- 27 Oliveira J, Freitas NR, Teles SA, Bottino FO, Lemos AS, de Oliveira JM, et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis.* 2018;69:41–3.
- 28 Bortoliero AL, Bonametti AM, Morimoto HK, Matsuo T, Reiche EM. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná , Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006 Mar-Apr;48(2):87-92. doi: 10.1590/s0036-46652006000200006.
- 29 Passos-Castilho, A M, Reinaldo, M R, Sena, A G, Celso F.H. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2017.
- 30 Bezerra LA, Oliveira-Filho EF, Silva JVJ Júnior, Santos Morais VM, Gonçalves JP, Silva DM, Duarte Coêlho MRC. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. *Acta Trop.* 2019 Jan;189:65-8.
- 31 Santos DC, Souto FJ, Santos DR, Vitral CL, Gaspar AM. Seroepidemiological markers of enterically transmitted viral hepatitis A and E in individuals living in a community located in the North Area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002 Jul;97(5):637-40. doi: 10.1590/s0074-02762002000500007.

- 32 Passos-Castilho AM, Sena A, Reinaldo MR, Granato CF. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015 Jul-Aug;48(4):468-70. doi: 10.1590/0037-8682-0036-2015.
- 33 Vitral CL, Silva-Nunes M, Pinto MA, Oliveira JM, Gaspar AM, Pereira RC, Ferreira MU. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. *BMC Infect Dis.* 2014 Aug 23;14:458. doi: 10.1186/1471-2334-14-458.
- 34 Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, Cai J, Jiang L, Wu T, Wang Z, Guan L, Shih JW, Ng MH, Zhu F, Zhang J, Xia N. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One.* 2010 Oct 21;5(10):e13560. doi: 10.1371/journal.pone.0013560.
- 35 Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan;10(1):24-33. doi: 10.1038/nrgastro.2012.187..
- 36 Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection *J Hepatol.* 2018;68:1256-71.
- 37 Elhendawy M, Abo-Ali L, Abd-Elsalam S, Hagraas MM, Kabbash I, Mansour L, Atia S, Esmat G, Abo-ElAzm AR, El-Kalla F, Kobtan A. HCV and HEV: two players in an Egyptian village, a study of prevalence, incidence, and co-infection. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020 Sep;27(27):33659-67. doi: 10.1007/s11356-020-09591-6.
- 38 Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sözen E. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Intervirol.* 2007;50(4):281-6. doi: 10.1159/000103916.
- 39 Payne BA, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, Tedder R, Schwab U. Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2013 Feb;19(2):333-5. doi: 10.3201/eid1902.121174.
- 40 Colson, P., Borentain, P., Queyriaux, B., Kaba, M., Moal, V., Gallian, P., et al. (2010). Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *The Journal of Infectious Diseases.* 2010;202(6):825–34.
- 41 Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K. Características da infecção autóctone pelo vírus da hepatite E em receptores de transplante de órgãos sólidos na França. *J Infect Dis.* 2010;202:835-44.
- 42 Arnaboldi S, Righi F, Carta V, Bonardi S, Pavoni E, Bianchi A, Losio MN, Filipello V. Hepatitis E virus (HEV) spread and genetic diversity in game animals in northern Italy. *Food Environ Virol.* 2021 Jun;13(2):146-53. doi: 10.1007/s12560-021-09467-z.
- 43 Abravanel F, Lhomme S, El Costa, H, Schvartz B, Peron, JM, Kamar N, Izopet J. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France. *Emerging Infectious Diseases,* 2017;23(7):1191.
- 44 Arankalle V A, Chadha M S, Chobe L P. (1999). Long-term serological follow up and cross-challenge studies in rhesus monkeys experimentally infected with hepatitis E virus. *Journal of Hepatology,* 1999;30(2):199–204.

45 Kukielka D, Rodriguez-Prieto V, Vicente J, Sánchez-Vizcaíno J Constant hepatitis E virus (HEV) circulation in wild boar and red deer in Spain: an increasing concern source of HEV zoonotic transmission. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2016;63(5):e360–e8.

46 Treagus S, Wright C, Baker-Austin C, Longdon B, Lowther J. The Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus to Humans. *Food Environ Virol*. 2021 Jun;13(2):127-45. doi: 10.1007/s12560-021-09461-5.

47 Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 16;3:17086. doi: 10.1038/nrdp.2017.86.

6.2 ARTIGO 2

PREVALÊNCIA DA HEPATITE E EM TRANSPLANTADO DE FÍGADO NA BAHIA

Gisele B L Menezes^{1,2}, Delvone Almeida², Douglas Oliveira Carmo Lima², Sidelcina Pacheco², Joao Renato Rebello Pinho³, Paulo Lisboa Bittencourt⁴, Liana Codes⁴, Raymundo Paraná², Maria Isabel Schinoni^{1,2}

RESUMO

INTRODUÇÃO: A infecção pelo vírus da hepatite E (VHE) pode apresentar as formas aguda e autolimitada, assim como a forma crônica em pacientes imunocomprometidos, como transplantados hepáticos, que podem desenvolver curso rápido da doença e evolução para cirrose. **OBJETIVO:** Determinar a soro-prevalência do VHE em transplantados hepáticos e investigar a presença do VHE-RNA no soro desses pacientes por técnicas de biologia molecular. **MÉTODO:** Trata-se de um estudo observacional de corte transversal, com uma amostra total de 142 voluntários transplantados de fígado da Unidade de Transplante Hepático da Bahia. O estudo dos anticorpos IgG e IgM anti-VHE foi determinado através do ELISA da Mikrogen® (RecomWell anti-HEV IgG e IgM, Mikrogen®, Alemanha), para a detecção do VHE-RNA, sendo utilizada a técnica de Nested-PCR e para confirmação o PCR em tempo real One-step (Taqman, Life Technologies™, Foster City, CA, USA). **RESULTADOS:** A prevalência do anti-VHE IgG e anti-VHE IgM em transplantados hepáticos no estado da Bahia foi de 11,3% e 0,7%, respectivamente. Não foi possível detectar viremia nos voluntários do estudo. O sexo masculino foi observado em 75% (12/16) dos soropositivos para o anti-VHE IgG e em 57,9% (73/126) dos soronegativos. Os níveis de transaminases se mostraram alteradas mais frequentemente entre os soropositivos, TGO em 50 % (8/16) e TGP em 37,5% (6/16) nos casos soropositivos e TGO em 25,4% (32/126) e TGP 19,8% (25/125) nos casos soronegativos. Apenas um paciente apresentou sorologia positiva para o anti-VHE IgM e cursava com elevação nos níveis de TGO (95 IU/L), TGP (142 IU/L) and GGT (68 IU/L). Foi demonstrada maior frequência do uso do Micofenolato entre os pacientes anti-VHE positivos, representando 25% (4/16) dos casos, enquanto somente 4,8% (6/126) dos soronegativos receberam o Micofenolato ($p < 0,05$). O contato com suínos foi relatado em 37,5% (6/16) dos pacientes anti-VHE IgG positivos e em 0,8% (1/126) dos pacientes anti-VHE IgG negativos ($p < 0,05$). O consumo alimentar com suínos, com carne de caça e com mariscos não mostraram diferença entre os perfis sorológicos IgG Anti VHE positivos *versus* negativos. **CONCLUSÕES:** A prevalência do anti-VHE IgG em transplantados hepáticos foi considerada elevada. Observou-se elevação nas enzimas hepáticas mais comumente entre os soropositivos para o VHE. Um paciente anti-VHE IgG/IgM positivo apresentou elevação de transaminases e VHE-RNA indetectável, apesar da viremia negativa. Os dados sorológicos e bioquímicos podem sugerir uma infecção aguda pelo VHE. O contato com suínos foi mais frequente entre os soropositivos. Nossos achados indicam a necessidade de orientação quanto ao risco de transmissão do VHE nessa população, especialmente vulnerável, e sobretudo a importância da investigação sorológica e molecular do VHE entre os transplantados hepáticos. No entanto, existe a necessidade de estudos para avaliar as características epidemiológicas e clínicas da infecção pelo VHE em transplantados hepáticos e também da circulação do VHE em suínos.

Palavras-chave: hepatite E; transplantados hepáticos; VHE.

¹ Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas - Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia, Brasil

² Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia, Brasil;

³ Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, Instituto de Medicina Tropical e Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil;

⁴ Hospital Português de Salvador, Bahia

*Correspondente: Gisele Barreto Lopes Menezes, doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde (ICS-UFBA); Mestre Patologia (FIOCRUZ-UFBA); Professora Assistente da Universidade Católica do Salvador. Correspondência: Gisele Barreto Lopes Menezes. Núcleo de Ensaios Clínicos da Bahia – Hospital Universitário Professor Edgard Santos. 1º Subsolo. Rua. Dr. Augusto Viana, S/N - CEP 40110-060, Salvador, BA – Brasil. Tel (71) 3283-8278. gilopesm@gmail.com

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da hepatite E (VHE) é conhecida como aguda e autolimitada, no entanto, a cronificação já foi relatada em indivíduos com algum grau de imunocomprometimento, como infectados pelo HIV, transplantados de órgãos sólidos e portadores de distúrbios hematológicos em quimioterapia (Halleux *et al.*, 2012; Hering *et al.*, 2014; Kaba *et al.*, 2011; Keane *et al.*, 2012; Pischke *et al.*, 2010).

As evidências da piora no prognóstico, maior a velocidade na evolução da doença hepática entre os transplantados de órgãos infectados pelo VHE foram relatadas por alguns autores (Behrendt *et al.*, 2014; Kamar *et al.*, 2011, Haagsma *et al.*, 2008, Pischke *et al.*, 2010). Por isso, a investigação sorológica e molecular do VHE em pacientes transplantados que apresentam elevação de transaminases e hepatite aguda deve ser considerada (Wedemeyer *et al.*, 2012).

Apenas um estudo foi realizado em nosso meio sobre prevalência do VHE em transplantados hepáticos, no qual 8,2% dos casos apresentaram positividade para o anti-VHE IgG e 5,8% para anti-VHE IgM (Moraes *et al.*, 2020). No entanto, a prevalência da infecção do VHE no mundo quase sempre é considerada alta, conforme estudo conduzido na Alemanha, onde foi demonstrado uma soropositividade para o anti-VHE IgG de 24,7% e viremia de 4,1% (Darstein *et al.*, 2020). No Iran, a prevalência de anti-VHE IgG observada foi de 15,6% (Chorami *et al.*, 2021). Na Tailândia, foi identificada a prevalência de 55,6% para o anti-VHE IgG (Komolmit *et al.*, 2020).

Ademais, existem dados limitados sobre o impacto da infecção do VHE em pacientes transplantados hepáticos. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência do VHE em transplantados hepáticos, relacionando com achados clínicos, sociodemográficos e de hábitos de vida.

MÉTODOS

DESENHO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

Um estudo observacional de corte transversal foi conduzido numa amostra de 142 voluntários, recrutados da Unidade de Transplante Hepático do Hospital Português, em 2019. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo de pesquisa foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Número do Parecer: 2.368.68/ CAAE: 61187416.7.3001.5029).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os voluntários incluídos no estudo foram pacientes que realizaram transplante de fígado, com dados laboratoriais completos

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com coinfeção por VHC/VHB, VHC/HIV, VHB/HIV

COLETA DE AMOSTRAS

As amostras de sangue foram coletadas em tubos de 10 mL, sem anticoagulante BD Vacutainer® (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA). Em seguida, foram centrifugadas a 3 mil rpm por 15 minutos, em centrífuga refrigerada e posteriormente aliqüotadas e estocadas à -70° C até sua manipulação. Os dados de transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e da avaliação histológica foram obtidos no momento da coleta das amostras biológicas.

DETECÇÃO DE ANTICORPO ANTI-VHE IgG e IgM

A presença do anti-VHE IgG foi obtida, utilizando-se o teste imunoenzimático (ELISA anti-VHE IgM da Mikrogen®, Neuried, Alemanha), conforme orientações do fabricante. As amostras positivas para anti-VHE IgG foram testadas para presença de anti-VHE IgM pelo kit de ELISA (anti-VHE IgM da Mikrogen®, Neuried, Alemanha).

DETECÇÃO E GENOTIPAGEM DO VHE-RNA

O VHE-RNA foi isolado do soro, utilizando-se 200 µL da amostra, mediante uma técnica de extração baseada no kit comercial QIAmp® MinElute® Virus Spin (Qiagen®, Hilden Germany), de acordo com as instruções do fabricante.

Após extração, o VHE-RNA foi transcrito imediatamente e amplificado pela técnica de Nested-PCR, utilizando-se *primers* específicos:

5'-AATTATGCC(T)CAGTAC(T)CGG(A)GTTG-3',

5' CCTTA(G)TCC(T)TGCTGA(C)GCATTCTC-3',

5'-GTT(A)ATGCTT(C)TGCATA(T)CATGGCT-3'

5'-AGCCGACGAAATCAATTCTGTC-3'

Os produtos amplificados foram visualizados à luz ultravioleta após eletroforese em gel de agarose a 1,5%. O resultado detectável foi evidenciado com bandas específicas.

Todas as amostras com anti-VHE IgG/IgM positivas e com VHE-RNA indetectável pelo Nested-PCR foram testadas utilizando-se a metodologia de uma reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa em tempo real (qRT-PCR). O RNA viral foi eluído em 60 µL de tampão de eluição e submetido à amplificação por *One-Step* Real Time PCR, usando-se o kit RT-PCR QuantiFast Pathogen + IC® Qiagen® (Qiagen®, Hilden, Alemanha) e os *primers* e a sonda *TaqMan* descritos anteriormente (Jothikumar *et al.*, 2006), que visam à região ORF3 altamente conservada. Diluições seriadas (25 mil, 2.500, 250 e 25 UI/ml) do padrão internacional da OMS (6329/10, Paul Ehrlich Institute, Alemanha) quantificadas em 250 mil UI/ml foram utilizadas como curva padrão. Para avaliar a sensibilidade do ensaio, dez réplicas das diferentes diluições de baixa concentração (125, 62,5, 31,3, 25 e 12,5 UI/ml) do padrão internacional citado foram testadas e a sensibilidade foi estabelecida em 125 UI/ml. As amostras foram testadas em triplicata, com controles negativos incluídos em cada execução, além de diluições em série do padrão de referência para o VHE.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados obtidos no estudo foram cadastrados e analisados com o auxílio do *software* Epi Info™ (CDC, Atlanta, EUA -www.cdc.gov). Para a análise estatística dos dados coletados, utilizou-se o *software* SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., 2011).

A análise descritiva foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas, mediana e intervalos interquartis, com o objetivo de identificar as características gerais da amostra estudada. A normalidade da distribuição e a análise de simetria e o achatamento da distribuição foram verificados por meio do teste Shapiro-Wilk. O teste de Qui-quadrado e o Exato de Fisher foram utilizados para identificar a existência de associações entre as variáveis nominais. As

variáveis contínuas foram comparadas com o teste de Mann-Whitney. Estabeleceu-se um nível α de 5% de significância.

RESULTADOS

A soroprevalência de anti-VHE IgG demonstrada em 142 transplantados hepáticos foi de 11,3% (16/142), enquanto para o anti-VHE IgM foi de 0,7 % (1/142). Esse paciente apresentava ambos marcadores sorológicos positivos (anti-VHE IgM e IgG). A viremia não foi observada entre os participantes do estudo.

Os dados sociodemográficos dos voluntários estão representados na Tabela 1, não havendo diferença de idade entre os soropositivos e soronegativos para o anti-VHE IgG e sendo a mediana de idade de 68 (41-74,3) e 59 (46 - 68), respectivamente. O sexo masculino foi observado em 59,9% (85/142) da população estudada. A distribuição do sexo masculino foi de 75% (12/16) entre os pacientes com anti-VHE IgG positivo e de 57,9% (73/126) soronegativos ($p = 0,190$).

A raça branca foi declarada por 48,6% (69/142) dos participantes da pesquisa, a parda por 33,1% (47/142) e a negra por 18,3% (26/142). Entre os soropositivos para o anti-VHE IgG, 62,5 % (10/16) se autodeclararam brancos e 18,75 (3/16), pardos e negros, enquanto, entre os soronegativos, 46,8 % (59/126), 34,9 % (44) e 18,3% (23) se autodeclararam brancos, pardos e negros, respectivamente. Os dados de estado civil, escolaridade e renda familiar não demonstraram diferença importante entre os soropositivos e soronegativos para o anti-VHE IgG (Tabela 1).

Os valores de mediana de TGO/ TGP entre os transplantados com anti-VHE positivos foram 25 UI/L (IQR 22-47) e 33 UI/L (IQR 27-45), respectivamente, enquanto, entre os transplantados com anti-VHE negativos, foram para TGO 28 UI/L (IQR 21-35) e TGP 35 UI/L (IQR 28-46). Os níveis de TGO e TGP se encontraram alterados em 50 % (8/16) e 37,5% (6/16), respectivamente, entre os participantes soropositivos para o anti-VHE IgG, enquanto, entre os soronegativos, as alterações foram observadas em 25,4% (32/126) e 19,8% (25/125).

Os valores de mediana de GGT diferiram entre os soropositivos e os soronegativos, de 80,5 UI/L (31-143,25) e 44 UI/L (29-78), respectivamente. A elevação GGT foi observada em 75% (12/16) dos casos positivos para anti-VHE IgG e em 52,4% (66/126) dos soronegativos, enquanto a mediana dos valores da FA foram de 80 UI/L (65-94) entre os soropositivos e de 78 UI/L (61-109) entre os soronegativos. O participante com anti-VHE IgM positivo cursava com elevação de TGO (95 UI/L), TGP (142 UI/L) e GGT (68 UI/L).

Eentre as causas para o transplante hepático, a mais comum foi a infecção pelo VHC representado por 41,5% (59/142) dos casos, seguida pela hepatite criptogênica, com 16,9% (24/142), pela doença alcohólica do fígado, com 13,4% (19/142), e pela infecção pelo VHB, com 10,6% (15/142). A hepatite autoimune e a doença hepática gordurosa não-alcohólica representaram 9,9 % (14/142) e 3,5% (5/142), respectivamente (Figura 1). O VHC como etiologia do transplante foi observado entre 56,25% (9/16) dos soropositivos e 39,7 (50/126) dos soronegativos (p=0,546), conforme Tabela 2.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos de 142 pacientes transplantados hepáticos da cidade de Salvador – Ba.

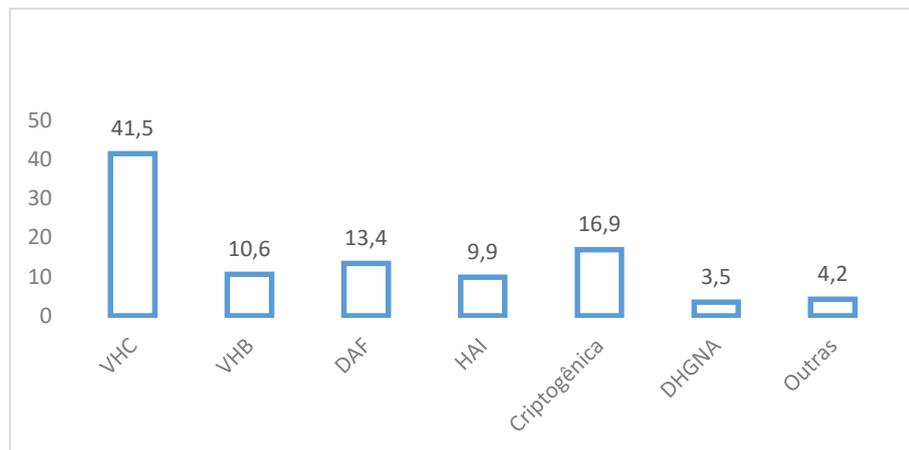
Característica n (%)	Anti-VHE IgG Positivo (n=16)	Anti-VHE IgG Negativo (n=126)	Valor de p
Idade - Mediana (IQR)	68 (41 – 74,3)	59 (46 -68)	
Sexo			0,19
Feminino	4 (25)	53 (42,1)	
Masculino	12 (75)	73 (57,9)	
Raça autodeclarada			0,398
Branca	10 (62,5)	59 (46,8)	
Parda	3 (18,75)	44 (34,9)	
Negra	3 (18,75)	23 (18,3)	
Estado Civil			0,345
Solteiro	2 (12,5)	30 (23,8)	
Casado	12 (75)	79 (62,7)	
Separado	0	6 (4,8)	
Divorciado	2 (12,5)	8 (6,3)	
Viúvo	0	3 (2,4)	
Escolaridade (ensino)			0,294
Fundamental incompleto	0	14 (11,1)	
Fundamental completo	0	10 (7,94)	
Médio incompleto	1 (6,25)	19 (15,1)	
Médio completo	9 (56,25)	56 (44,44)	
Superior	6 (37,5)	27 (21,42)	
Renda familiar (salário mínimo)			0,358
< 1	0	8 (6,35)	
2 - 3	15 (93,75)	108 (85,7)	
4 -5	1 (6,25)	8 (6,35)	
> 6	0	2 (1,6)	
Dados bioquímicos			
TGO - Mediana (IQR)	25 (22-47)	28 (21-35)	< 0,05
Normal	8 (50)	94 (74,6)	
Alterada	8 (50)	32 (25,4)	
TGP - Mediana (IQR)	33 (27-45)	35 (28-46)	0,075

Normal	10 (62,5)	101 (80,2)	
Alterada	6 (37,5)	25 (19,8)	
GGT - Mediana (IQR)			
Normal	80,5 (31-143,25)	44 (29-78)	0,089
Alterada	4 (25)	60 (47,6)	
Alterada	12 (75)	66 (52,4)	
FA - Mediana (IQR)	80 (65-94)	78 (61-109)	0,065
Normal	15 (93,75)	36 (28,6)	
Alterada	1 (6,25)	90 (71,4)	

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: IQR: Intervalo interquartil.

Figura 1 – Frequência da etiologia do transplante hepático na amostra estudada. VHC – vírus da hepatite C, VHB – vírus da hepatite B, DAF – Doença alcoólica do fígado, HAI – Hepatite autoimune, DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica.



Fonte: dados da pesquisa.

Em relação ao tempo de transplante, não houve diferença importante entre os soropositivos e os soronegativos para o VHE. Adicionalmente, não foi observada relação entre o anti-VHE positivo e disfunção enxerto (Tabela 2). As complicações biliares foram observadas entre os soropositivos para o anti-VHE IgG, em 25% (4/16), e no participante com IgM positivo, enquanto os participantes soronegativos apresentaram na maioria 10,3% (10/126) complicações vasculares, seguidas de complicações biliares em 7,9% (10/126) dos casos.

O esquema imunossupressor mais utilizado em nossa casuística foi o Tracolimus, indicado para 68,75 (11/16) dos soropositivos para o anti-VHE IgG e para 77% (97/126) dos soronegativos. Entre 25% (4/16) dos soropositivos, o esquema de tratamento imunossupressor utilizado foi o Micofenolato, enquanto somente 4,8% (6/126) dos soronegativos receberam o Micofenolato ($p < 0,05$). O esquema terapêutico com a associação das drogas Tracolimus e

Micofenolato foi observada em 6,25 % (1/16) dos soropositivos e em 18,2% (23/126) dos soronegativos.

A maioria dos participantes da pesquisa relataram residir em zona urbana, dispor de rede de esgotamento sanitário (tabela 3) e água encanada em suas residências. Todos os participantes negaram ter vivenciado enchentes e alagamentos. Entre os soropositivos para o anti-VHE IgG 37,5% (6/16) apresentavam contato físico prévio com suínos, enquanto entre o soronegativos o contato com suínos foi demonstrado em apenas 0,8% (1/126) dos casos ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Relação entre as características gerais do pós-transplante e anti-VHE IgG em pacientes transplantados hepáticos da cidade de Salvador – Ba.

Características n(%)	Anti-VHE IgG Positivo (n=16)	Anti-VHE IgG Negativo (n=126)	Valor de p
Etiologia do Transplante			0,549
VHC	9 (56,25)	50 (39,7)	
VHB	1 (6,25)	14 (11,1)	
DAF	4 (25)	15 (11,9)	
HAI	0	14 (11,1)	
Criptogênica	2 (12,5)	22 (17,4)	
DHGNA	0	5 (4)	
Outras	0	6 (4,8)	
Tempo de transplante			0,291
média ± DP	6,75 ± 2,5	6,97 ± 3,87	
Até 1 ano	0	15 (11,9)	
2-5 anos	4 (25)	24 (19)	
6-10 anos	11 (68,75)	64 (50,8)	
mais que 10 anos	1 (6,25)	23 (18,3)	
Disfunção do enxerto			0,613
SIM	0	2 (1,6)	
NÃO	16 (100)	124 (98,4)	
Complicações pós transplante			0,281
Vasculares	0	13 (10,3)	
Biliares	4 (25)	10 (7,9)	
Infecção	0	6 (4,8)	
Rejeição	0	8 (6,35)	
Episódios de RCA	0	8 (6,35)	
Bolus de corticoide	0	4 (3,2)	
Não	12 (75)	77 (61,1)	
Tratamento Imunossupressor			< 0,05
Tracolinus	11 (68,75)	97 (77)	
Micofenolato	4 (25)	6 (4,8)	
Tracolinus e Micofenolato	1 (6,25)	23 (18,2)	

Fonte: dados da pesquisa.

Legenda: VHC – vírus da hepatite C, VHB – vírus da hepatite B, DAF – Doença alcoólica do fígado, HAI – Hepatite autoimune, DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica. DP – desvio padrão. RCA – Rejeição celular aguda.

Ao investigar o consumo alimentar, observou-se que 100% dos soropositivos relataram consumir suínos e derivados, enquanto o consumo de suínos foi relatado por 81% (102/126) e de derivados por 87,3 % (110/126) dos soronegativos. O consumo de animais de caça foi observado em 31,25% (5/16) dos soropositivos e em 22,2% (28/126) dos soronegativos. Os dados de consumo de mariscos e de bebida alcóolica foram similares em ambos os perfis sorológicos (Tabela 3).

Tabela 3 – Fatores associados ao comportamento e exposição para o VHE em pacientes transplantados hepáticos da cidade de Salvador – Ba.

VARIÁVEIS n (%)	Anti-VHE IgG Positivo (n=16)	Anti-VHE IgG Negativo (n=126)	Valor de p
Zona			0,642
URBANA	14 (87,5)	115 (91,3)	
RURAL	2 (12,5)	11 (8,7)	
Possui rede de esgoto			0,36
SIM	10 (62,5)	114 (90,4)	
NÃO	6 (37,5)	12 (9,6)	
Enchente			< 0,05
SIM	0	31 (24,6)	
NÃO	16 (16)	95 (75,4)	
Contato com suínos			< 0,05
SIM	6 (37,5)	1 (0,8)	
NÃO	10 (62,5)	125 (99,2)	
Consumo de suínos			0,07
SIM	16 (100)	102 (81)	
NÃO	0	24 (19)	
Consumo de derivados de suínos			0,216
SIM	16 (100)	110 (87,3)	
NÃO	0	16 (12,7)	
Consumo de caça			0,529
SIM	5 (31,25)	28 (22,2)	
NÃO	11 (68,75)	98 (77,8)	
Consumo de Marisco			0,449
SIM	12 (75)	104 (82,5)	
NÃO	4 (25)	22 (17,5)	
Consumo de bebida alcoólica			0,669
SIM	13 (81,2)	106 (84,1)	
NÃO	3 (18,2)	20 (15,9)	

Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Alguns estudos de prevalência da hepatite E em transplantados hepáticos foram publicados na literatura mundial (Darstein *et al.*, 2020; Chorami *et al.*, 2021; Komolmit *et al.*, 2020; Buffaz *et al.*, 2014; Buti *et al.*, 2010), enquanto no Brasil as publicações são escassas. Este é o primeiro estudo epidemiológico do VHE em transplantados hepáticos da Região Nordeste. As evidências científicas relacionam a infecção pelo VHE com a hepatite crônica e cirrose em transplantados de órgãos (Kamar *et al.*, 2011, Haagsma *et al.*, 2008, Pischke *et al.*, 2010) e sugerem curso mais rápido e maior gravidade da doença hepática (Behrendt *et al.*, 2014).

No presente estudo, a prevalência de anti-VHE IgG foi de 11,3% (16/142) e IgM foi de 0,7 % (1/142). Uma pesquisa conduzida em transplantados hepáticos, na cidade de São Paulo, Sudeste do Brasil, foi demonstrada prevalência de 8,2% para IgG e de 2% para IgM e de 5,8% para o VHE-RNA (Moraes *et al.*, 2021). Não houve detecção do VHE-RNA entre os pacientes transplantados hepáticos neste estudo, no entanto, um paciente apresentou positividade para o marcador IgM e IgG concomitantemente, o que pode indicar um provável quadro de hepatite aguda, apesar da viremia negativa, e uma detecção tardia da infecção aguda pelo VHE (Dalton *et al.*, 2018). A ausência da detecção da viremia entre a amostra estudada pode estar relacionada ao uso de técnicas moleculares *in house*, com a ausência de determinação do limite de detecção. Para atenuar essa limitação, testamos as amostras indetectáveis para o VHE-RNA que apresentavam sorologia positiva, mediante a adoção da metodologia de PCR em tempo real *One-step* (Jothikumar *et al.*, 2006).

Os dados de soroprevalência publicados na literatura mundial indicam ampla variedade, provavelmente em decorrência da região estudada e dos diferentes métodos de diagnósticos aplicados. Darstein e colaboradores, em 2020, investigaram pacientes transplantados hepáticos na Alemanha e relataram uma soropositividade para o anti-VHE IgG de 24,7% e viremia detectada em 4,1% da sua casuística. Em estudo desenvolvido com 122 pacientes iranianos foi obtida uma prevalência de IgG de 15,6% (Chorami *et al.*, 2021), enquanto em estudo com a população tailandesa foi identificada a prevalência de 55,6% para o marcador IgG (Komolmit *et al.*, 2020).

Na Europa, estudos publicados na década passada também indicam heterogeneidade da prevalência entre os pacientes transplantados hepáticos. Em estudo com pacientes franceses, foi determinada a prevalência de anti-VHE IgG em 7,7% (Buffaz *et al.*, 2014). Buti e colaboradores, em 2010, demonstraram uma prevalência de anti-VHE IgG em 3,65 % dos pacientes espanhóis, sem evidência de infecção persistente nesses casos. Dados similares foram

obtidos por Pischke e colaboradores, em 2010, indicando 4,5% de positividade para anti-VHE IgG entre os transplantados hepáticos. A diversidade de dados encontrados nos estudos são discutidas na literatura científica e deve estar relacionada às diferenças na sensibilidade dos kits sorológicos empregados nos estudos e a heterogeneidade epidemiológica das populações, sobretudo no comportamento alimentar e nos hábitos de vida.

O sexo masculino foi mais frequente dentre os pacientes com soropositivos para anti-VHE IgG em 75% (12/16) dos casos, do que os soronegativos em 57,9% (73/126) dos casos ($p = 0,190$). Essa relação foi demonstrada previamente em transplantados de órgãos sólidos. Hering e colaboradores, em 2014, determinaram que 71% dos pacientes com sorologia positiva para o VHE pertenciam ao sexo masculino, enquanto Oliveira e colaboradores, em 2018, em seu estudo com transplantados renais demonstraram que 62,5% dos voluntários com sorologia positiva para anti-VHE IgG eram do sexo masculino. A maior frequência de soropositivos do sexo masculino pode estar relacionada a um maior comportamento de risco, como o consumo de caça ou ainda maior exposição no contato com suínos.

A mediana dos valores de TGO entre os transplantados com anti-VHE positivos foi de 25 UI/L (IQR 22-47) e entre os transplantados com anti-VHE negativos foi de 28 UI/L (IQR 21-35) (p valor $< 0,05$), enquanto a mediana dos valores de TGP foram 33 UI/L (IQR 27-45) e 35 UI/L (IQR 28-46) entre os transplantados com anti-VHE positivos e negativos, respectivamente ($p = 0,075$). A alteração nos níveis de TGO foi demonstrada em 50% (8/16) e de TGP em 37,5% (6/16), com p valor $< 0,05$ dos soropositivos para o anti-VHE IgG. A anormalidade nos níveis de TGO e TGP também foram identificadas previamente por Moraes e colaboradores, em 2021, onde os níveis de TGO se mostraram elevados em 37,5% dos casos e de TGP, em 41,7%. No que se refere ao marcador GGT, identificou-se alteração em 75 % (12/16) dos casos soropositivos no presente estudo, enquanto, Moraes e colaboradores observaram alteração em 58,5% dos casos soropositivos para o anti-VHE IgG. Esses dados sugerem a contribuição da infecção pelo VHE em pacientes imunossuprimidos e uma progressão para doença hepática tardia.

Dentre os soropositivos para o VHE, a etiologia para o transplante hepático mais comum foi a infecção pelo VHC, ocorrendo em 56,25% (9/16) dos casos, enquanto entre os soronegativos a ocorrência foi de 39,7 (50/126) dos casos ($p=0,546$). A DAF representou 25% (4/16) da causa de transplante entre os soropositivos. Dados similares foram obtidos por Moraes e colaboradores (2021), referentes às infecções virais crônicas que representaram as principais

causas que levam ao transplante entre os positivos para o anti-VHE IgG e VHE-RNA, com 62,5% e com 76,5% dos casos, respectivamente.

No presente estudo, não foi demonstrada relação com a soropositividade pelo VHE e disfunção de enxerto. Entre as complicações no pós-transplante, a mais frequente nos soropositivos para o anti-VHE IgG estão as complicações biliares, em 25% (4/16), presentes no participante com IgM positivo. Darstein e colaboradores (2021), em uma coorte retrospectiva, avaliaram pacientes com suspeita de rejeição aguda ao transplante hepático e identificaram infecção ativa pelo VHE, com VHE-RNA detectável, em apenas 4,1% (3/73) dos casos; os autores sugerem que infecções persistentes que resultam em dano hepático crônico devem ser consideradas raras. No entanto, tendo em vista a alta prevalência do anti-VHE IgG entre transplantados hepáticos e as taxas elevadas de enzimas hepáticas, é recomendada a investigação sorológica para o VHE nesse grupo de pacientes.

Ademais, Haagsma e colaboradores, em 2008, identificaram a infecção crônica por VHE em dois receptores de transplante de hepático, com evolução para cirrose, sugerindo que o VHE pode ser a causa da hepatite crônica em receptores de transplante de fígado.

A associação estatisticamente significativa foi observada entre o esquema de tratamento imunossupressor com o Micofenolato e soropositividade para o anti-VHE IgG, em 25% (4/16) dos casos ($p < 0,05$). As drogas imunossupressoras podem interferir na replicação de alguns vírus e há evidência de que o regime imunossupressor pode ser importante para a infecção pelo VHE (Behrendt *et al.*, 2014). Alguns autores sugerem o efeito inibitório do Micofenolato sobre a contagem de leucócitos, ocasionando cronificação da infecção (Wedemeyer *et al.*, 2012; Suneetha *et al.*, 2012). No entanto, o uso do Tacrolimus foi associado ao aumento da replicação viral (Wang *et al.*, 2014) e com maior probabilidade de infecção crônica pelo VHE, quando comparado com pacientes em uso de Ciclosporina (Kamar *et al.*, 2011), sugerindo que os inibidores de Tacrolimus devem ser evitados no caso de diagnosticada a infecção crônica pelo VHE, enquanto Micofenolato pode ser uma alternativa (Behrendt *et al.*, 2014). Pode-se concluir que os dados experimentais e clínicos sobre a adesão das drogas imunossupressoras são ainda inconclusivos e que se faz necessária a investigação da presença de marcadores sorológico para o VHE em transplantados hepáticos.

O contato com suínos, como criação, alimentação e/ou recreação foi referida em 37,5% (6/16) dos soropositivos para o anti-VHE IgG, enquanto apenas 0,8% (1/126) dos soronegativos relataram o contato prévio com suínos ($p < 0,05$). Estudo prévios corroboram nossos achados, uma vez que demonstram maior frequência da hepatite E entre indivíduos que mantêm contato próximo com suínos, como agricultores, trabalhadores de matadouros e veterinários, quando

comparados com a população em geral (Bouwknegt *et al.*, 2008; Krumbholz *et al.*, 2012). Adicionalmente, Chaussade e colaboradores, em 2013, demonstraram que a exposição ocupacional a suínos é um fator de risco para transmissão do VHE.

O consumo de suínos e derivados foi relatado por todos os pacientes com sorologia positiva para o VHE, enquanto entre os soronegativos o consumo de suínos foi relatado por 81% (102/126) e de derivados por 87,3 % (110/126). Alguns estudos sugerem a relação entre o consumo de carne suína crua ou malcozida e a infecção por VHE (Bayram *et al.*, 2007; Colson *et al.*, 2010). O consumo de animais de caça foi observado em 31,25% (5/16) dos soropositivos e em 22,2% (28/126) dos soronegativos. Alguns autores indicam a contaminação pelo VHE em diferentes animais silvestres, como javalis (Arnaboldi *et al.*, 2021), coelhos (Abravanel *et al.*, 2017), veados e cervos (Kukielka *et al.*, 2016; Treagus *et al.*, 2021).

Nossos dados demonstram uma soroprevalência alta do anti-VHE IgG em transplantados hepáticos. Embora a soroprevalência do anti-VHE IgM observada seja considerada baixa, sua relação com elevação de transaminases pode indicar a ocorrência de hepatite aguda, por isso a investigação sorológica e molecular do VHE em pacientes transplantados hepáticos poderá contribuir para o controle da condição clínica e para a evolução da doença hepática. Adicionalmente, foi encontrada uma relação entre o contato físico com suínos, sugerindo a necessidade de orientação dos transplantados hepáticos sobre os cuidados no contato com esses animais e no consumo da carne.

CONCLUSÃO

A soroprevalência do anti-VHE IgG em transplantados hepáticos foi de 11,3% e de IgM foi de 0,7 %. Os níveis de transaminases foram maiores entre os transplantados hepáticos com sorologia positiva para o VHE, quando comparados com aqueles com sorologia negativa. O tratamento imunossupressor mais comum entre os soropositivos foi o Micofenolato. O contato com os suínos foi um achado importante dentre os transplantados hepáticos.

Nossos achados sugerem a necessidade de acompanhamento, orientação e vigilância no que concerne ao risco da infecção pelo VHE em pacientes transplantados hepáticos. No entanto, são necessários estudos com o objetivo de avaliar as condições clínicas, hepáticas e os achados histopatológicos dos pacientes submetidos ao transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

- Abravanel, F., Lhomme, S., El Costa, H., Schwartz, B., Peron, J.-M., Kamar, N., & Izopet, J. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2017;23(7):1191.
- Arnaboldi S, Righi F, Carta V, Bonardi S, Pavoni E, Bianchi A, Losio MN, Filipello V. Hepatitis E Virus (HEV) Spread and Genetic Diversity in Game Animals in Northern Italy. *Food Environ Virol*. 2021 Jun;13(2):146-53. doi: 10.1007/s12560-021-09467-z.
- Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sözen E. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2007;50(4):281-6. doi: 10.1159/000103916. Epub 2007 Jun 15.
- Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1418-29. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.047. Epub 2014 Sep 6.
- Bouwknegt M, Engel B, Herremans MM, Widdowson MA, Worm HC, Koopmans MP, Frankena K, de Roda Husman AM, De Jong MC, Van Der Poel WH. Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2008 Apr;136(4):567-76.
- Buffaz, C., Scholtes, C., Dron, AG. et al. Hepatitis E in liver transplant recipients in the Rhône-Alpes region in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1037–43. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2042-2>
- Buti M, Cabrera C, Jardí R, Castells L, Esteban, R. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? *Liver Transplantation*, 2010;16(1):106-7.
- Chaussade H, Rigaud E, Allix A, Carpentier A, Touzé A, Delzescaux D, Choutet P, Garcia-Bonnet N, Coursaget P. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol*. 2013 Nov;58(3):504-8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.08.030.
- Chorami M, Lankarani KB, Ejtehadi F, Malek-Hosseini SA, Moini M. Hepatitis E Virus Seroprevalence Among Liver Transplant Recipients with Persistent Elevation of Liver Enzymes: A Single Center Report. *Arch Iran Med*. 2021 Jan 1;24(1):22-6. doi: 10.34172/aim.2021.04..
- Colson, P., Borentain, P., Queyriaux, B., Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection *J Hepatol*. 2018;68:1256-71.
- Darstein F, Häuser F, Mittler J, Zimmermann A, Lautem A, Hoppe-Lotichius M, Otto G, Lang H, Galle PR, Zimmermann T. Hepatitis E is a rare finding in liver transplant patients with chronic elevated liver enzymes and biopsy-proven acute rejection. *Transplant Proc*. 2020 Apr;52(3):926-31. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.011.

Haagsma EB, Van den Berg AP, Porte RJ et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14: 547-53

Halleux D, Kanaan N, Kabamba B, Thomas I, Hassoun Z. Hepatitis E virus: an underdiagnosed cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2012;14(1):99-102.

Hering T, Passos AM, Perez RM, Bilar J, Fragano D, Granato C et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J. Med. Virol.* 2014;86(6):948–53. doi: 10.1002/jmv.23915. -

Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods.* 2006;131(1):65-71

Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Medical Virology.* 2011;83(10):1704-16.

Kaba M, Moal V, Gallian P et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *The Journal of Infectious Diseases.* 2010;202(6):825–34.

Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguié E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):1481-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.050.

Kamar N., Garrouste C., Haagsma E B Fatores associados à hepatite crônica em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite E que receberam transplante de órgãos sólidos *Gastroenterology*, 2011;140:1481-9.

Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med.* 2012;13(1):83-8.

Komolmit P, Oranrap V, Suksawatamnuay S, Thanapirom K, Sriphoosanaphan S, Srisoonthorn N, Posuwan N, Thongmee T, Treeprasertsuk S, Poovorawan Y. Clinical significance of post-liver transplant hepatitis E seropositivity in high prevalence area of hepatitis E genotype 3: a prospective study. *Sci Rep.* 2020 Apr 30;10(1):7352. doi: 10.1038/s41598-020-64551-x.

Krumbholz A, Mohn U, Lange J et al. Prevalência de anticorpos específicos do vírus da hepatite E em humanos com exposição ocupacional a suínos. *Med Microbiol Immunol.* 2012; 201:239-44. <https://doi.org/10.1007/s00430-011-0210-5>

Kukielka D, Rodriguez-Prieto V, Vicente J, Sánchez-Vizcaíno J. Constant hepatitis E virus (HEV) circulation in wild boar and red deer in Spain: an increasing concern source of HEV zoonotic transmission. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2016;63(5): e360–e368.

Oliveira J, Freitas NR, Teles SA, Bottino FO, Lemos AS, de Oliveira JM, et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis*. 2018;69:41-3.

Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2010; 16:74-82

Pischke S, Suneetha P V, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, Wedemeyer H.). Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*.2010;16(1):74-82.

Soothill G, Hessey S, Erotocritou M, Griffiths P, Ijaz S, Thorburn D, Ankcorn M, Irish D. Diagnostic utility of hepatitis E virus antigen-specific ELISA versus PCR testing in a cohort of post liver transplant patients in a large university hospital. *J Clin Virol*. 2018 Sep;106:44-8. doi: 10.1016/j.jcv.2018.07.007. Epub 2018 Jul 20.

Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytali P, Gronert A, Bremer B, Markova A, Jaroszewicz J, Bara C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*. 2012Mar;55(3):695-708. doi: 10.1002/hep.24738.

Treagus S, Wright C, Baker-Austin C, Longdon B, Lowther J. The foodborne transmission of hepatitis E virus to humans. *Food Environ Virol*. 2021 Jun;13(2):127-45. doi: 10.1007/s12560-021-09461-5.

Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Van Der Laan LJ, Neyts J, Janssen HL, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1775-83. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.036.

Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1388-97.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.014.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados sorológicos indicam alta prevalência do VHE em diferentes grupos de pacientes na cidade de Salvador – Bahia. As soroprevalências dos anti VHE dentre os pacientes estudados foram:

- anti-VHE IgG 13,2 % e de IgM foi de 0,9% pacientes com VHC;
- anti-VHE IgG 13 % e de IgM foi de 3,8% pacientes com VHB;
- anti-VHE IgG 8,1 % e de IgM foi de 0% pacientes com HAI;
- anti-VHE IgG 21,1 % e de IgM foi de 5,3% em pacientes com DILI;
- anti-VHE IgG 11,3% e de IgM foi de 0,7 % em transplantados hepáticos.

Vale ressaltar que a maior prevalência de anti-VHE IgG e IgM foi observada no grupo de pacientes com DILI, demonstrando a necessidade de investigação da infecção pelo VHE na prática clínica.

Foi demonstrado que os pacientes com ambos marcadores sorológicos positivos apresentaram elevação de transaminases, sugerindo hepatite aguda, apesar da viremia indetectável. Os pacientes com hepatite C crônica e com o anti VHE IgG positivo apresentaram maiores elevações nos níveis séricos de TGO e TGP ($p < 0,05$). Ademais, entre os transplantados hepáticos com sorologia positiva para o VHE, os níveis de transaminases foram maiores. Esses dados sugerem maior gravidade na condição da doença hepática entre os infectados pelo VHE.

Houve relação entre o consumo de animais de caça, o contato físico com os suínos e a infecção pelo VHE. No entanto, são necessários estudos futuros para investigar a circulação do VHE entre diferentes animais e a associação entre o contato físico com esses animais e a transmissão do VHE, em nosso meio. Adicionalmente, pesquisas com desenho epidemiológico para elucidar a relação entre o consumo de carne suína e de caça e a infecção pelo VHE são necessários para corroborar nossos achados. Existe ainda a necessidade de avaliação da circulação do VHE em regiões rurais, especialmente entre os criadouros de porcos e suas proximidades.

O tratamento imunossupressor mais comum entre os transplantados de fígado e soropositivos para o anti-VHE foi o Micofenolato. Esses achados podem contribuir na discussão da melhor alternativa terapêutica para os pacientes transplantados e infectados pelo VHE.

REFERÊNCIAS

- Abravanel F, Lhomme S, Dubois M, Peron JM, Alric L, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E virus. *Med Mal Infect.* 2013 Jul;43(7):263-70. doi: 10.1016/j.medmal.2013.03.005.
- Abravanel, F., Lhomme, S., El Costa, H., Schwartz, B., Peron, J.-M., Kamar, N., & Izopet, J. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France. *Emerging Infectious Diseases.* 2017; 23(7):1191.
- Acharya, Subrat K. et al. Acute hepatic failure in India: a perspective from the East. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2000;15(5): 473-9. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02073.x.
- Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology.* 2011 Dec;54(6):2218-26. doi: 10.1002/hep.24674. PMID: 21932388.
- Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(9):1484–93.
- Aggarwal, Rakesh. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research.* 2011;161(1):15-22.
- Ahmad, Baseer Sultan et al. Hemólise grave e insuficiência renal precipitadas pelo vírus da hepatite E em paciente com deficiência de G6PD: relato de caso. *J Pak Med Assoc.*2018; 68:1397-9.
- Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol.* 2015:872431. doi: 10.1155/2015/872431.
- Al-Shukri I, Davidson E, Tan A, Smith DB, Wellington L, Johannessen I, Ramalingam S. Rash and arthralgia caused by hepatitis E. *Lancet.* 2013 Nov.30;382(9907):1856.7
- Arankalle VA, Chadha EM, Mehendale SM, Tungatkar SP. Hepatite E epidêmica: evidência sorológica para ausência de disseminação intrafamiliar, *Indian J Gastroenterol;*2000;19:24-8.
- Arnaboldi S, Righi F, Carta V, Bonardi S, Pavoni E, Bianchi A, Losio MN, Filipello V. Hepatitis E Virus (HEV) spread and genetic diversity in game animals in northern Italy. *Food Environ Virol.* 2021 Jun;13(2):146-3. doi: 10.1007/s12560-021-09467-z.
- Aslan A T, Balaban H Y. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World Journal of Gastroenterology,* 2020;26(37)5543–60.
- Au WY, Ngai CW, Chan WM, Leung RY, Chan SC. Hemolysis and methemoglobinemia due to hepatitis E virus infection in patient with G6PD deficiency. *Ann Hematol.* 2011;90:1237–1238.
- Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sözen E. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Intervirology.* 2007;50(4):281-6.
- Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014 Dec;61(6):1418-29. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.047.

Ben-Ayed Y, Hannachi H, Ben-Alaya-Bouafif N, Gouider E, Triki H, Bahri O. Hepatitis E virus seroprevalence among hemodialysis and hemophiliac patients in Tunisia (North Africa). *J Med Virol.* 2015; 87(3): 441-5.

Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol.* 2010; 82(5):799-805.

Bernuau J, Nicand E, Durand F. Hepatitis E-associated acute liver failure in pregnancy: An Indian puzzle. *Hepatology.* 2008;48(5): 1380-2.

Bezerra LA, Oliveira-Filho EF, Silva JVJ Júnior, Santos Morais VM, Gonçalves JP, da Silva DM, Duarte Coêlho MRC. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. *Acta Trop.* 2019 Jan;189:65-68.

Bortoliero AL, Bonametti AM, Morimoto HK, Matsuo T, Reiche EM. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006 Mar-Apr;48(2):87-92.

Bouwknegt M, Engel B, Herremans MM, Widdowson MA, Worm HC, Koopmans MP, Frankena K, de Roda Husman AM, De Jong MC, Van Der Poel WH. Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2008 Apr;136(4):567-76.

Bricks G, Senise JF, Pott Junior H et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil *Braz J Infect Dis.*2018;22:85-91.

Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H, Grandi G, Carnaúba-Jr D, Moraes HAB et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz. J. Infect. Dis.* 2019;23(1):45–52. doi: 10.1016/j.bjid.2019.02.002.

Buti M, Plans P, Domínguez A, Jardi R, Rodríguez Frias F, Esteban R, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol.*2008;15(4):732–4.

Calisti G, Irish D, Ijaz S, Tedder R, Moore K. Acute hepatitis E mimicking a flare of disease in a patient with chronic autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol.* 2017;16(1):160–3.

Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet.*1993;341(8838):149–50.

Cheung MCM et al. Review of the neurological manifestations of hepatitis E infection. *Annals of Hepatology.*2012;11(5): 618-22.

Clayson ET1, Myint KS, Snitbhan R, Vaughn DW, Innis BL, Chan L, Cheung P, Shrestha MP. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis.* 1995; 172(4): 927-33.

Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol.*

2009;45(4):269-71.

Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallia, P et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *The Journal of Infectious Diseases*.2010;202(6):825–34.

Costa MB, Gouvêa MSG, Chuffi S, Dellavia GH, Ornel F, Von Diemen L, Kessler F, Pinho JRR, Álvares-da-Silva MR. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. *Sci Rep*. 2021 Mar16;11(1):6011.

Dalton H R, Kamar N, Van Eijk J J J, Mclean B N, Cintas P, Bendall R P et al. Hepatitis E virus and Neurological Injury. *Nat. Rev. Neurol*. 2026;12:77–85.

Dalton HR. Hepatite: hepatite E e doença hepática crônica descompensada. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 9:430-2

Dalton HR Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, Farrington L, Hamad N, Sieberhagen C, Ellis V, Mitchell J, Hussaini SH, Banks M, Ijaz S, Bendall RP. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20(8):784-90.

Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2015;12(2):77–85.

Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA. Hepatitis e virus: current concepts and future perspectives. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Apr;16(4):399.

Dalton, H. R. et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*.2007;26(10):1429-35.

Dalton, HR et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):1025-7.

Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, Goutenoire J. Sofosbuvir inibe a replicação do vírus da hepatite E in vitro e resulta em um efeito aditivo quando combinado com ribavirina. *Gastroenterologia*. 2016;150:82-85.e4.

Darstein F, Häuser F, Mittler J, Zimmermann A, Lautem A, Hoppe-Lotichius M, Otto G, Lang H, Galle PR, Zimmermann T. Hepatitis E Is a rare finding in liver transplant patients with chronic elevated liver enzymes and biopsy-proven acute rejection. *Transplant Proc*. 2020 Apr;52(3):926-31. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.011.

Davern, Timothy J et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*.2011;141(5e9):1665-72.

Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods*. 1992 Jul;38(1):175-86.

- De Niet A, Zaaijer HL, Ten Berge I, Weegink CJ, Reesink HW, Beuers U. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2012;70(6):261–6.
- Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Pancreatite aguda: uma complicação rara da hepatite aguda E. *J Clin Virol*. 2011;51:202–4.
- Ding Q, Heller B, Capuccino JM, Song B, Nimgaonkar I, Hrebikova G, Contreras JE, Ploss A. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Jan 31;114(5):1147-52. doi: 10.1073/pnas.1614955114.
- Drobeniuc J, Meng J, Reuter G, Greene-Montfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, Kamili S, Teo CG. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):e24-7.
- Ducancelle A et al. Intrafamilial hepatitis E in France. *Journal of Clinical Virology: the Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2007; 39:(1):51-3.
- Dziedzinska R, Krzyzankova M, Bena M, Vasickova P. Evidence of Hepatitis E Virus in Goat and Sheep Milk. *Viruses*. 2020 Dec 12;12(12):1429. doi: 10.3390/v12121429. PMID: 33322702; PMCID: PMC7763044.
- Emerson SU, Nguyen H, Graff J, Stephany DA, Brockington A, Purcell RH. In vitro replication of hepatitis E virus (HEV) genomes and of an HEV replicon expressing green fluorescent protein. *J Virol*. 2004 May;78(9):4838-46. doi: 10.1128/jvi.78.9.4838-4846.2004.
- . EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*. 2018;68(6):1256-71.
- European Association for the Study of the Liver [EASL] Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>. 2018.
- Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, et al.: Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:1654–7.
- Ferreira AC, Gomes-Gouveia MS, Lisboa-Neto G, Mendes-Correa MCJ, Picone CM, Salles NA, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol*. 2018;163:43–9.
- Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite E: uma visão geral. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(1):16-23. doi:10.3350/cmh.2019.0082
- Geng Y, Zhang H, Huang W, J Harrison T, Geng K, Li Z, Wang Y. Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepat Mon*. 2014 Jan 23;14(1):e15618. doi: 10.5812/hepatmon.15618.
- Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *New England Journal of Medicine*. 2008;358 (8):859-60.

- Haagsma E.B., Van den Berg A.P., Porte R.J. et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14: 547-53.
- Haffar S, Bazerbachi F, Garg S, Lake JR, Freeman ML. Frequência e prognóstico da pancreatite aguda associada à hepatite E aguda: uma revisão sistemática. *Pancreatologia.* 2015;15:321-6.
- Hardtke S, Rocco R, Ogata J, Braga S, Barbosa M, Wranke A, et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002–2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil. *J. Med. Virol.* 2018;90(12):1856–62. doi: 10.1002/jmv.25274.
- Hering T, Passos AM, Perez RM, Bilar J, Fragano D, Granato C, Medina-Pestana JO, Ferraz ML. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J Med Virol.* 2014;86(6): 948-53.
- Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tettmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1766-73.
- Hoan, NX, Tong, HV, Hecht, N., Sy, BT, Marcinek, P., Meyer, CG, Song, l., Toan, NL, Kurreck, J., Kremsner, PG, Bock, CT e Velavan , PT. Superinfecção pelo vírus da hepatite E e progressão clínica em pacientes com hepatite B. *EBioMedicine.*2015;2(12):2080-2086. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.020>.
- Huang YW, Opriessnig T, Halbur PG, Meng XJ. Initiation at the third in-frame AUG codon of open reading frame 3 of the hepatitis E virus is essential for viral infectivity in vivo. *J Virol.* 2007;81(6):3018–26.
- Jain AK, Sircar S, Jain M, Adkar S, Waghmare C, Chahwala F. Increased morbidity in acute viral hepatitis with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32:133–4.
- Jaroszewicz J, Flisiak R, Kalinowska A, Wierzbicka I, Prokopowicz D. Hepatite E aguda complicada por pancreatite aguda: relato de caso e revisão da literatura. *Pâncreas.* 2005;30 :382-4
- Jin SQ, Chen XR, Wu XL, Han QX. A report of acute hepatitis E with immunologic hemolysis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2005 Feb;13(2):120.
- Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods.* 2006;131(1):65-71.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):116-38. doi: 10.1128/CMR.00057-13.
- Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A,

Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1111-20.

Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Selves J, Peron JM, Otal P, Muscari F, Izopet J. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):e30-3.

Kamar N et al. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. **American Journal of Transplantation**, 2020;10(5):1321-4.

Kamar Net al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(8):811-7.

Kamar N et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerging Infectious Diseases*,2011;17(2):173, 2011.

Kamar N et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*.2012;93(6): 617-23.

Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, Maynard JE, Cook EH, Mishra RP, Joshi DD. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA*. 1984 Dec 14;252(22):3140-5. doi: 10.1001/jama.252.22.3140.

Karna R et al. A 5-year single-center experience of hepatitis E virus infection during pregnancy." *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*.2020;10(2):135-8.

Kenfak-Foguena A et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerging infectious diseases*.2011;17(6):1074.

Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011;161(1):84–92.

Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat*. 2009 Jul;16(7):519-23. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01101.x.

Khuroo MS. Hepatitis E and pregnancy: An unholy alliance unmasked from Kashmir, India. *Viruses*. 2021 Jul 9;13(7):1329. doi: 10.3390/v13071329.

Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med*. 1980 Jun;68(6):818-24. doi: 10.1016/0002-9343(80)90200-4.

Khuroo MS1, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*.1995; 345(8956):1025-6.

Kiesslich D, Rocha Jr JE,Crispim MA. Prevalence of hepatitis E virus antibodies among

different groups in the Amazonian basin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002.

Knodler B, Hiller J, Loliger CC et al. Hepatitis e antibodies in blood donors, hemodialysis patients and in normal people. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:124–7.

Krawczynski K; Meng X-J, Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Research*.2011;161(1):78-83.

Krumbholz A, Mohn U, Lange J, Motz M, Wenzel JJ, Jilg W, Walther M, Straube E, Wutzler P, Zell R. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med Microbiol Immunol*. 2012 May;201(2):239-44. doi: 10.1007/s00430-011-0210-5.

Kukielka D, Rodriguez-Prieto V, Vicente J, Sánchez-Vizcaíno J. Constant hepatitis E virus (HEV) circulation in wild boar and red deer in Spain: an increasing concern source of HEV zoonotic transmission. *Transboundary and Emerging Diseases*.2016;63(5): e360–e368.

Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Jun;85(3):240-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2003.11.018.

Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 27;16(10):25711-43. doi: 10.3390/ijms161025711

Larrue H, Abravanel F, Peron JM. Hepatitis E, what is the real issue? *Liver Int*. 2021 Jun;41 Suppl 1:68-72. doi: 10.1111/liv.14880.

LEAF, Rebecca Karp et al. Autoimmune hemolytic anemia in a young man with acute hepatitis E infection. *American Journal of Hematology*.2017;92(5):E77-E79

Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. 2006;16(1):5-36.

Makharia GK, Garg PK, Tandon RK. Pancreatite aguda associada à infecção aguda por hepatite E. *Trop Gastroenterol*. 2003;24:200–1.

Mansuy JM , Abravanel F , Miedouge M et al. Hepatite E aguda no sudoeste da França durante um período de 5 anos. *J Clin Virol* . 2009;44(1):74-7 .

Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, Miedouge M et al. Hepatitis E in the South West of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*. 2004;74(3):419–24.

Masood I, Rafiq A, Majid Z. Hepatitis E presenting with thrombocytopaenia. *Tropical Doctor*.2014;4(4):219-20.

Mendes DS, Santos LHP, Cavalcanti LAS, Paraná VC, Alves JSF et al. Estudo integrado da hepatite E em Salvador-BA. *Braz J Infect Dis*. 2022;26(S1):101996.

Meng XJ. Recent advances in hepatitis e vrus. *J Viral Hepat*. 2010;17(3):153–61.

Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and

management of hepatitis E: an update. *Hepat Med.* 2014 Jun 3;6:45-59. doi: 10.2147/HMER.S63417.

Mitsui T, Tsukamoto Y, Hirose A, Suzuki S, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Endo K, Takahashi M, Okamoto H. Distinct changing profiles of hepatitis A and E virus infection among patients with acute hepatitis, patients on maintenance hemodialysis and healthy individuals in Japan. *J Med Virol.* 2006;78(8):1015-24

Moraes ACP, Gouvea MG, Ferreira AC, Pinho JRR, de Mello ES, D'Albuquerque LAC, Terrabuio D, Abdala E, Carrilho FJ, Pessoa MG. The impact of hepatitis E infection on hepatic fibrosis in liver transplanted patients for hepatitis C infection. *Braz J Infect Dis.* 2021 May-Jun;25(3):101587. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101587.

Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol.* 2008 Apr;80(4):646-58.

Nair VP, Anang S, Subramani C, Madhvi A, Bakshi K, Srivastava A, Shalimar, Nayak B, Ranjith Kumar CT, Surjit M. Endoplasmic reticulum stress induced synthesis of a novel viral factor mediates efficient replication of genotype-1 hepatitis E virus. *PLoS Pathog.* 2016 Apr 1;12(4):e1005521.

Netzler NE, Enosi Tuipulotu D, Vasudevan SG, Mackenzie JM, White PA. Antiviral Candidates for Treating Hepatitis E Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 May 24;63(6):e00003-19. doi: 10.1128/AAC.00003-19. PMID: 30885901; PMCID: PMC6535575.

Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):96-110. doi: 10.1038/nrgastro.2017.150..

Oliveira J, Freitas NR, Teles SA, Bottino FO, Lemos AS, de Oliveira JM, et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis.* 2018;69:41–3.

Ollier, Laurence et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Annals of Internal Medicine.* 2009;150(6): 430-1..

Panda SK, Datta R, Kaur J, Zuckerman AJ, Nayak NC. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: recovery of virus-like particles from an epidemic in south Delhi and transmission studies in rhesus monkeys. *Hepatology.* 1989 Oct;10(4):466-72. doi: 10.1002/hep.1840100411.

Parana R, Cotrim HP, Cortey-Boennec ML, Trepo C, Lyra L. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit of liver diseases in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Jul;57(1):60-1. doi: 10.4269/ajtmh.1997.57.60.

Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J. Med. Virol.* 2016;88(2):361–4.

- Passos-Castilho AM, de Sena A, Reinaldo MR, Granato CF. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015 Jul-Aug;48(4):468-70. doi: 10.1590/0037-8682-0036-2015.
- Passos-Castilho, A M, Reinaldo, M R, Sena, A G, Celso F.H. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2017.
- Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):28-33.
- Patra S et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Annals of internal medicine.* 2007;147(1):28-33.
- Payne BA, Medhi M, Ijaz S, Valappil M, Savage EJ, Gill ON, Tedder R, Schwab U. Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2013 Feb;19(2):333-5.
- Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(2):117–26.
- Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. *Future Microbiol.* 2016 Jun;11:789-808.
- Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Hepatite E autóctone aguda em pacientes ocidentais com doença hepática crônica subjacente: um papel para a ribavirina? *J Hepatol.* 2011;54:1323-4. Resposta do autor 1324-1325.
- Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 2013 May;33(5):722-6.
- Pischke S, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a significant clinical problem? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56:121-28.
- Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T, Wedemeyer H. Aumento da soroprevalência de HEV em pacientes com hepatite autoimune. *PLoS Um.* 2014; 9
- Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2010;16:74-82.
- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* 2008;48(3):494–503.
- Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011;161(1):31–9.
- Raj M, Kumar K, Ghoshal UC, Saraswat VA, Aggarwal R, Mohindra S. Pancreatite aguda

associada à hepatite E aguda: experiência de um único centro e revisão da literatura. *Pâncreas*. 2015; 44:1320-2.

Rodríguez-Frias F, Jardi R, Buti M. Hepatitis E: virología molecular, epidemiología y patogénesis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(10):624–34.

Santos DC, Souto FJ, Santos DR, Vitral CL, Gaspar AM. Seroepidemiological markers of enterically transmitted viral hepatitis A and E in individuals living in a community located in the North Area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Jul;97(5):637-40.

Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):500-2.

Scotto G, Aucella F, Grandaliano G, Martinelli D, Querques M, Gesuete A, et al. Hepatitis E in hemodialysis and kidney transplant patients in South-East Italy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3266–73.

Shah, Shahida Amjad Riaz et al. Hepatitis E virus-associated aplastic anaemia: the first case of its kind. *Journal of clinical virology*, v. 54, n. 1, p. 96-97, 2012.

Singh N K, Gangappa M. Trombocitopenia imune aguda associada à hepatite E em um adulto. *Jornal Americano de Hematologia*. 2007;82(10): 942-3.

Smith DB, Izopet J, Nicot F, Simmonds P, Jameel S, Meng XJ, Norder H, Okamoto H, van der Poel WHM, Reuter G, Purdy MA. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species *Orthohepevirus A*). *J Gen Virol*. 2020 Jul;101(7):692-8.

Smith DB, Simmonds P, Members Of The International Committee On The Taxonomy Of Viruses Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WHM, Purdy MA. Consensus proposals for classification of the family *Hepeviridae*. *J Gen Virol*. 2014 Oct;95(Pt 10):2223-32.

Somani SK, Aggarwal R, Naik SR, Srivastava S, Naik S. A serological study of intrafamilial spread from patients with sporadic hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat*. 2003 Nov;10(6):446-9.

Somani SK, Ghosh A, Awasthi G. Pancreatite aguda grave com sangramento pseudocisto devido à infecção pelo vírus da hepatite E. *Clin J Gastroenterol*. 2009;2:39-42

Sreenivasan MA, Sehgal A, Prasad SR, Dhorje S. A sero-epidemiologic study of a water-borne epidemic of viral hepatitis in Kolhapur City, India. *J Hyg (Lond)*. 1984 Aug;93(1):113-22.

Stefanidis I, Zervou EK, Rizos C, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, Sdrakas L, Tsianan N, Rigopoulou EI, Liakopoulos V, Dalekos GN. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs*. 2004; 27(10):842-7.

Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang C-C, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus

(HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185(1):120–31.

Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991 Nov;185(1):120-31.

Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*.2019;8:3

Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, Barry V, Kamili S, Drobeniuc J, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1006–10.

Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol*. 2020 Sep 29;11:577339.
 Todt D, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Friesland M, Engelmann M, Verhoye L, Sayed IM, Behrendt P, Dao Thi VL, Meuleman P, Steinmann E. O composto natural silvestrol inibe o vírus da hepatite E (HEV) replicação in vitro e in vivo. *Res. antiviral*. 2018;157:151-8.

Treagus S, Wright C, Baker-Austin C, Longdon B, Lowther J. The Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus to Humans. *Food Environ Virol*. 2021 Jun;13(2):127-45.

Trinta KS, Liberto MI, de Paula VS, Yoshida CF, Gaspar AM. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96:25–9.

Tyagi S, Surjit M, Roy AK, Jameel S, Lal SK. The ORF3 protein of hepatitis E virus interacts with liver-specific 1-microglobulin and its precursor 1- microglobulin/bikunin precursor (AMBP) and expedites their export from the hepatocyte. *J Biol Chem*. 2004;279(28):29308–19.

Valencia Ortega M^ªE, García Bujalance S, González García J. Hepatitis with a multiple etiology in HIV-positive men who have sexual relations with other men. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Nov;109(11):801.

Van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, Dalton HR, Jacobs BC. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014; 82(6):491-7.

Vázquez-Morón S, Berenguer J, González-García J, Jiménez-Sousa MÁ, Canorea I, Guardiola JM, Crespo M, Quereda C, Sanz J, Carrero A, Hontañón V, Avellón A, Resino S. Prevalence of hepatitis E infection in HIV/HCV-coinfected patients in Spain (2012-2014). *Sci Rep*. 2019 Feb 4;9(1):1143.

Vitral CL, Silva-Nunes M, Pinto MA, Oliveira JM, Gaspar AM, Pereira RC, Ferreira MU. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. *BMC Infect Dis*. 2014 Aug 23;14:458.

Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1388-97.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.014.

PMID: 22537448.

Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of hepatitis E virus. infection. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(1):71-8.

Wenzel JJ, Preiß J, Schemmerer M, Huber B, Plentz A, Jilg W. Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J Clin Virol.* 2011;52(1):50–4.

World Health Organization. Hepatite E 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e#>. Acesso em: 12 jun 2022.

Zhu FC1, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet.* 2010; 376(9744):895-902.

Zylberman, Marcelo et al. Hepatitis E virus-associated aplastic anemia. Report of a case. *Medicina.*2015;75(3):175-7.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para VHE

Você está sendo convidado a participar do estudo intitulado, "Prevalência de Infecção pelo Vírus da Hepatite E em Indivíduos Infectados pelo HIV, HCV, Co-infectados HIV/HCV e em Transplantados de Fígado em Salvador, Bahia, Brasil". O objetivo deste estudo é determinar a presença de infecção pelo VHE em portadores do HIV, HCV, co-infectados HIV/HCV e em transplantados hepático e determinar os genomas dos vírus da hepatite E circulantes e o desenvolvimento das análises do diagnóstico molecular para estes vírus.

Neste estudo iremos realizar coleta de amostras de sangue dos pacientes portadores de HIV, portadores de Hepatite B e C, co-infectados e em transplantados hepáticos para buscar a presença do vírus da Hepatite E (VHE) através de técnicas sorológicas e de biologia molecular.

Riscos: a coleta de sangue pode ocasionar pequena hemorragia local, dor ou complicações inespecíficas. A coleta do sangue será obtida com seringa estéril chamada de "vacutainer". A fim de proteger os participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais bem treinados.

Benefícios: como algumas pessoas que adquirem esse vírus não apresentam sinais de doença é importante fazer os exames para o diagnóstico dessa infecção, o que possibilita o tratamento e evita a progressão da doença.

Garantia de sigilo: É importante destacar que seu nome e identificação serão mantidos em sigilo.

Garantia de informação: caso deseje participar do estudo você terá o direito de saber os resultados dos exames realizados ou de qualquer outra informação que julgue necessitar de esclarecimento.

Ressarcimento e indenização dos participantes: você não receberá nenhum pagamento ou qualquer forma de indenização por participar do estudo, pois veio ao serviço de saúde espontaneamente por apresentar necessidades relativas aos seus problemas atuais de saúde.

A Dra. Delvone Almeida e membros de sua equipe também leram este documento e esclareceram os seus termos. Segundo as informações prestadas, a pesquisa consta de levantamento de meus dados pessoais, seguido da colheita do meu sangue.

Caso seja confirmado que sou portador da infecção pelo vírus da hepatite E, notadamente se houver necessidade de tratamento, provavelmente serão necessários outros exames de sangue.

Por outro lado, estou ciente que ao ser incluído no estudo, terei acompanhamento ambulatorial, todavia, também estou ciente que poderei abandonar o estudo a qualquer momento e, mesmo assim, todos os meus direitos serão garantidos. A Dra. Delvone Almeida e/ou membro da Equipe também deixaram claro que caso não aceite participar, desta pesquisa, não terei qualquer prejuízo.

Para participar você deve assinar duas vias deste termo de consentimento (uma via ficará com você e a outra com o pesquisador); autorizar a revisão do seu prontuário para obtermos informações sobre o tipo de tratamento indicado pelo o médico para a hepatite B e C ou HIV, duração do tratamento, histórico clínico e os resultados dos seus exames sorológicos sobre a infecção pelo HIV, exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos, cargas virais, CD4/CD8; Informar também se está com algum tratamento imunossupressivo.

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento médico. Sei que meu nome não será divulgado e que não terei despesas. Eu recebi uma cópia do termo de esclarecimento. Eu concordo em participar do estudo.

Local: _____ / ____/____

Nome do voluntário _____

RG: _____ Órgão Exp: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Assinatura do voluntário:

Assinatura do pesquisador responsável:

Delvone Almeida

Assinatura de testemunhas _____

Contatos:

Pesquisadora Responsável: Dra Delvone Almeida, CRM 9906

Hospital Universitário Profª Edgard Santos/ HUPES-UFBA

Rua Padre Feljó, 240-3 piso- CPqMS – Canela Salvador/BA

Tel.: 71 32838106 E-mail: delvone@terra.com.br

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: 31155316

RISCO PARENTERAL	Transfusão de sangue/derivados:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	TRANSF1	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					TRANSF2	<input type="checkbox"/>
	Anterior a 1993:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	RENC	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					HEMOD	<input type="checkbox"/>
	Renal crônico	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	DIMUNE	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					COINF	<input type="checkbox"/>
	Hemodiálise	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	QUAL	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					PIERC	<input type="checkbox"/>
	Doença autoimune	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	SERIN	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					ACIDSS	<input type="checkbox"/>
	Co-infecção	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	TRATCIRU	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					TRATDENT	<input type="checkbox"/>
	Qual?	<input type="checkbox"/> 1	HIV	<input type="checkbox"/> 2	HCV	DRINJ	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 3 HBV					COMPS	<input type="checkbox"/>
	Piercing:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não	DRINA	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A					COMPC	<input type="checkbox"/>
	Seringa não descartável:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não		
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A						
	Acidente com sangue/secreções:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não		
	<input type="checkbox"/> 9 NSI/A						
Tratamento cirúrgico:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não			
<input type="checkbox"/> 9 NSI/A							
Tratamento dentário:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não			
<input type="checkbox"/> 9 NSI/A							
Uso de drogas injetáveis:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não			
<input type="checkbox"/> 9 NSI/A							
Compartilhamento de seringas:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não			
<input type="checkbox"/> 9 NSI/A							
Uso de drogas inaláveis:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não			
<input type="checkbox"/> 9 NSI/A							
Compartilhamento de canudinho:	<input type="checkbox"/> 1	Sim	<input type="checkbox"/> 2	Não			
<input type="checkbox"/> 9 NSI/A							

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP – Hospital Univesitário Professor Edgard Santos

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Diagnóstico de Infecção pelo Vírus da Hepatite E em Indivíduos Infetados pelo HIV, HCV, Co-Infetados HIV/HCV e em Transplantados de Fígado em Salvador, Bahia, Brasil

Pesquisador: Delvone Freire Gil Almeida

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 61187416.7.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.204.496

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de corte transversal, prospectivo, a ser realizado no HUPES e CEDAP e que pretende avaliar a prevalência de Infecção pelo VHE em portadores do HIV, HCV, co-Infetados HIV/HCV e em transplantados hepáticos. Estudo pioneiro no estado, que enfoca o recente papel da Hepatite E em manifestações de cronicidade em grupos especiais. O presente trabalho visa trazer contribuições ao conhecimento científico atual, bem como padronizar as técnicas de coleta e processamento das amostras coletadas e formar indivíduos para o desempenho adequado da prática de análise desse material a ser obtido no estudo.

A justificativa da presente emenda é incluir duas pesquisadoras na equipe, que são Sidelcina Pacheco e Gisele Lopes (em anexo os currículos), como também ampliar os grupos de Investigação para o presente protocolo, como explicado na carta de emenda ao CEP. Solicitado também a inclusão do Hospital Português como centro co-participante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Determinar a prevalência de Infecção pelo VHE em portadores do HIV, HCV, co-Infetados HIV/HCV e em transplantados hepáticos em centros de referência para atendimento especializado, na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer 2.204.496

Objetivo Secundário:

- Avaliar as características clínico-epidemiológicas e histopatológicas dos casos diagnosticados como portadores de hepatites E;
- Desenvolver métodos quantitativos e qualitativos para análise molecular do vírus da Hepatite E;
- Realizar genotipagem completa do vírus da Hepatite E crônica nesses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A coleta de sangue pode ocasionar pequena hemorragia local, dor ou complicações inespecíficas. A coleta do sangue será obtida com seringa estéril chamada de "vacutainer". A fim de proteger os participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais bem treinados.

Benefícios:

Como algumas pessoas que adquirem esse vírus não apresentam sinais de doença, é importante fazer os exames para o diagnóstico dessa infecção, o que possibilita o tratamento e evita a progressão da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Após análise da presente emenda, observa-se as seguintes pendências:

- Retirar da equipe a pesquisadora Gisele Lopes, pois esta não tem vínculo com a UFBA: pendência atendida.
- Anexar Carta de anuência do Hospital Português para incluí-lo como centro co-participante: pendência atendida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentada Carta de Anuência do Hospital Português como Instituição co-participante da pesquisa.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que ocorreu a regularização das pendências apontadas em parecer prévio e após a apreciação dos documentos e modificações apresentadas na presente emenda, conclui-se que estas não interferem na segurança do participante da pesquisa, estando em conformidade com a Resolução 466/12 do CNS.

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.204.496

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_912404-E1.pdf	11/07/2017 08:03:15		Aceito
Outros	respostapendenciaemenda1.docx	11/07/2017 07:59:37	Delvone Freire Gil Almolda	Aceito
Outros	TermoDeAutorizacaoCoParticipante.pdf	11/07/2017 07:57:18	Delvone Freire Gil Almolda	Aceito
Outros	curriculosideldinapacheco.pdf	02/05/2017	Delvone Freire Gil	Aceito

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Anexo: 2.204.490

Outros	curriculosdeidcinapacheco.pdf	08:58:59	Almeida	Aceito
Outros	cartaemenda justificativa.pdf	02/05/2017 08:57:45	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_VHE.doc	22/11/2016 10:10:40	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Revisado.doc	21/11/2016 10:24:47	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	19/10/2016 12:52:04	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Orçamento	orcamentoatualizado.docx	23/09/2016 11:56:29	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	termodecompromissoparautilizacaoedada dosemprontuariodepacientes.pdf	12/09/2016 11:43:45	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	termodecompromissodoinvestigador.pdf	12/09/2016 11:41:17	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	12/09/2016 11:40:33	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	necessidadedetreinamentodepessoalno brasil.pdf	12/09/2016 11:39:47	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	formaderecrutamento.pdf	12/09/2016 11:38:02	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	equipe.pdf	12/09/2016 11:37:35	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	deklaracaosobrealinfraestrutura.pdf	12/09/2016 11:36:52	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	deklaracaodopesquisadorresponsavelqu antoao processodetcle.pdf	12/09/2016 11:35:31	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	deklaracaodopesquisadorquantoaodese nhodoestudo.pdf	12/09/2016 11:33:24	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	deklaracaoderesponsabilidadedopesquis adorresponsaveledainstituicao.pdf	12/09/2016 11:32:12	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	deklaracaodeconfidencialidadedopartidp antedapesquisa.pdf	12/09/2016 11:28:18	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuencialahelner.pdf	12/09/2016 11:22:49	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadesubmissaoaocep.pdf	12/09/2016 11:19:53	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuencialapl.pdf	12/09/2016 11:17:31	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto.doc	12/09/2016 11:16:19	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.204.490

Investigador	projeto.doc	12/09/2016 11:16:19	Deivone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	cartadeanuenciacedep.pdf	12/09/2016 11:15:44	Deivone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	cartadeanuenciaamn.pdf	12/09/2016 11:13:52	Deivone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	aartadenuenciameciba.pdf	12/09/2016 11:12:12	Deivone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	cartadeanuencia.pdf	12/09/2016 11:11:45	Deivone Freire Gil Almeida	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 07 de Agosto de 2017

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela CEP: 40.110-060
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP – Hospital Português

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico de Infecção pelo Virus da Hepatite E em Individuos Infectados pelo HIV, HCV, Co-Infectados HIV/HCV e em Transplantados de Fígado em Salvador, Bahia, Brasil

Pesquisador: Davone Freire Gil Almeida

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61187416.7.3001.5029

Instituição Proponente: REAL SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEF 16 DE SETEMBRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.368.683

Apresentação do Projeto:

Indica os principais resultados do estudo, assim como descreve as contribuições da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

São claros, tanto os objetivos gerais quanto os específicos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco descrito está bem definido e os benefícios são superiores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um tema de grande relevância, um problema de saúde global e com estudos que demonstram aumento na prevalência. Importante relato do estudo descrito "Há muitas lacunas de informações que devem ser exploradas nesse contexto e cujas respostas possibilitarão redesenhar a história natural da Infecção pelo VHE e entender as possíveis dificuldades de resposta aos tratamentos dessas populações especiais".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem necessidades de correções

Recomendações:

O cronograma de trabalho não está claro quanto as datas, uma vez que a coleta de dados está descrita em período anterior a aprovação pelo comitê. Sugiro revisão.

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE



Continuação do Parecer: 2.308.603

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_912404 E1.pdf	11/07/2017 08:03:15		Acelto
Outros	respostapendenciaemenda1.docx	11/07/2017 07:59:37	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	TermoDeAutorizacaoCoParticipante.pdf	11/07/2017 07:57:18	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_912404 E1.pdf	02/05/2017 09:03:08		Acelto
Outros	curriculosidelecinapacheco.pdf	02/05/2017 08:58:59	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	curriculogiselelopes.pdf	02/05/2017 08:58:37	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	cartaemenda justificativa.pdf	02/05/2017 08:57:45	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	QUESTIONARIO_VHE.doc	22/11/2016 10:10:40	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Revisado.doc	21/11/2016 10:24:47	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Folha de Rosto	foihaderosto.pdf	19/10/2016 12:52:04	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Orçamento	orcamentoatualizado.docx	23/09/2016 11:56:29	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	termodecompromissoparautilizacaoedada dosemprontuario de pacientes.pdf	12/09/2016 11:43:45	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	termodecompromissodoInvestigador.pdf	12/09/2016 11:41:17	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	12/09/2016 11:40:33	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	necessidadedetreinamentodepessoaino brasil.pdf	12/09/2016 11:39:47	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto
Outros	formaderecrutamento.pdf	12/09/2016 11:38:02	Delvone Freire Gil Almeida	Acelto

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE



Continuação do Parecer: 2.368.683

Outros	equipe.pdf	12/09/2016 11:37:35	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaosobrealinfraestrutura.pdf	12/09/2016 11:36:52	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	declaracaodopesquisadorresponsavelqu antoaoprocessoetcle.pdf	12/09/2016 11:35:31	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	declaracaodopesquisadorquantoadese nhodoestudo.pdf	12/09/2016 11:33:24	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	declaracaoderesponsabilidadeopesquis adorresponsaveledainstituicao.pdf	12/09/2016 11:32:12	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	declaracaodeconfidencialidadedoparticp antedapesquisa.pdf	12/09/2016 11:28:18	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuencialahelner.pdf	12/09/2016 11:22:49	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadesubmissaoaocep.pdf	12/09/2016 11:19:53	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuenciapl.pdf	12/09/2016 11:17:31	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	12/09/2016 11:16:19	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuenciacep.pdf	12/09/2016 11:15:44	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuenciaamn.pdf	12/09/2016 11:13:52	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	aartadenuenciamecba.pdf	12/09/2016 11:12:12	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	12/09/2016 11:11:45	Delvone Freire Gil Almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 07 de Novembro de 2017

Assinado por:
Reinaldo Martinelli
(Coordenador)

Endereço: Av. Princesa Isabel nº 690, Edif. Valdemar Belém
Bairro: Barra Avenida CEP: 40.144-900
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3203-5797 Fax: (71)3203-5797 E-mail: cep@hportugues.com.br

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO



OPEN ACCESS

Published: May 31, 2023

Citation: Menezes GBL, Almeida D, et al., 2023. Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil, Medical Research Archives, [online] 11(5). <https://doi.org/10.18103/mra.v11i5.3773>

Copyright: © 2023 European Society of Medicine. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI

<https://doi.org/10.18103/mra.v11i5.3773>

ISSN: 2375-1924

RESEARCH ARTICLE

Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil

Gisele B L Menezes^{1,2}; Delvone Almeida²; Sidelcina Rugieri Pacheco²; Maurício Souza Campos¹; Michele Gomes Gouvea³; Joao Renato Rebello Pinho²; Roberto Meyer Nascimento⁴; Songeli Menezes Freire⁴; Robert Schaefer⁴; Raymundo Paraná²; Maria Isabel Schinoni^{1,2}

¹ Universidade Federal da Bahia, Brasil

² Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Brasil;

³ Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, Instituto de Medicina Tropical e Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil;

⁴ Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências e Saúde- Universidade Federal da Bahia

* **Correspondence to:** Maria Isabel Schinoni, Clinical Trials Center of Bahia – University Hospital Professor Edgard Santos. 1º Subsolo. Rua. Dr. Augusto Viana, S/N - CEP 40110-060, Salvador, BA – Brasil. Tel (71) 3283-8278. mariaschinoni4@gmail.com

Funding: This work was supported by the Maria Emília Pedreira Freire de Carvalho Foundation, Salvador, Ba (CNPJ/MF No. 03.103.667/0001-08).

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis E virus infection can lead to severe liver disease and unregulated hepatitis in patients with a history of previous chronic liver disease of different etiologies.

Objective: To determine the seroprevalence of hepatitis E in untreated carriers of hepatitis C virus, hepatitis B virus, autoimmune hepatitis and in patients with drug-induced liver disease.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study with a total sample of 301 outpatient hepatology volunteers. The detection of anti-HEV IgM and IgG antibodies was determined using the ELISA (RecomWell anti-HEV IgG and IgM, Mikrogen®, Germany), One-step real-time PCR was used for the detection of HEV-RNA (Taqman, Life Technologies TM, Foster City, CA, USA). **Results:** The overall prevalence of anti-HEV IgG and IgM in the population studied was 12.95% and 2.3%, respectively. The prevalence by group were: anti-HEV IgG: hepatitis C virus with 13.2%, hepatitis B virus with 13%, autoimmune hepatitis with 8.1 and drug-induced liver disease with 21.1. Patients with HCV chronic hepatitis and positive HCV IgG serology showed an increase in transaminase levels in 66.7% (10/15) of the cases, while in the seronegative patients this increase was present in 42.4% (42/99) of the cases (p<0.05).

Conclusions: A high seroprevalence of HEV was observed. Among the patients with serology concomitantly positive for anti HEV IgG and IgM, 57.1% (4/7) had higher levels of TGO and TGP, suggesting acute HEV infection. A relationship between hepatitis C and E virus co-infection and elevated transaminase levels has been demonstrated. Future studies with evaluation of several clinical parameters are necessary.

Keywords: Hepatitis E, Hepatitis B, Hepatitis C, Drug-induced liver disease, Autoimmune hepatitis.



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>