

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM  
PORTADORES DE HIV, PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL (DII) E CIRRÓTICOS**

**LUAN HENRIQUE PAIM SANTOS**

**Salvador – Bahia**

**2023**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM  
PORTADORES DE HIV, PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL (DII) E CIRRÓTICOS**

**LUAN HENRIQUE PAIM SANTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre.

**Orientador:** Prof. Dr. Luciano Kalabric Silva

**Salvador – Bahia**

**2023**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

**S237p** Santos, Luan Henrique Paim.

Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em portadores de HIV, pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) E cirróticos/ Luan Henrique Paim Santos. \_ Salvador, 2023.

81 f.: il.: 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Luciano Kalabric Silva

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Prevalência. 2. Vírus da hepatite E. 3. Hepatite crônica. 4. HEV. 5. Imunocomprometidos. I. Título.

CDU 616.36-002

“PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PORTADORES DE HIV,  
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII) E CIRRÓTICOS”.

**LUAN HENRIQUE PAIM SANTOS**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 17 de maio de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA

 Documento assinado digitalmente  
JOAO RENATO REBELLO PINHO  
Data: 18/05/2023 07:14:58-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Dr. João Renato Rebello Pinho  
Médico  
HCFM-USP

 Documento assinado digitalmente  
MARIO GUIMARAES PESSOA  
Data: 11/08/2023 12:58:59-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Dr. Mário Guimarães Pessoa  
Médico  
HCFM- USP

 Documento assinado digitalmente  
MARIA DA CONCEICAO CHAGAS DE ALMEID  
Data: 17/05/2023 14:50:02-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Dra. Maria Conceição Chagas de Almeida  
Pesquisadora Titular  
IGM/FIOCRUZ

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me feito experimentar mais da sua bondade e grandeza e por ter me dado graça e sabedoria nessa etapa.

A meus pais, que me incentivaram aos estudos e me deram todo o apoio necessário para estar aqui hoje.

A meus irmãos, que foram parceiros e amigos durante toda minha jornada.

Aos meus amigos e irmãos em Cristo que são também minha família e estão comigo sempre.

A minha noiva, que me ajuda e me anima a prosseguir me aprimorando no conhecimento científico.

Ao meu orientador, por ser extremamente paciente e humano, e ser absurdamente sábio e simples, características não muito comuns nos tempos atuais.

Aos meus colegas de Instituto Gonçalo Moniz, que prestam um serviço excelente para que nós possamos desenvolver nossas atividades.

A todas às estudantes de iniciação científica, que assim como eu, que entrei na FIOCRUZ como IC, fazem um trabalho extremamente importante e responsável para pesquisa e para o futuro científico e acadêmico.

As minhas colegas de mestrado do grupo de hepatites virais, que abraçaram o projeto e tornaram possível desenvolvê-lo praticamente sem recursos.

A todos os participantes que contribuíram com a atenção e com material biológico para o desenvolvimento deste trabalho que sem dúvidas é grandioso, sem eles não teríamos esses resultados.

A todos do HUPES que me acolheram e me ajudaram, em especial a Dr. Alessandro Moura, Dra. Maria Isabel Schinoni, Dr. André Lyra, Dr. Carlos Brites, Dra. Marina Pamponet, e a todos os residentes da oncohemato e da hepatologia, em especial a residente Dra. Tayna Domingos, que me ajudou muito no serviço de hepatologia. A Dra. María Belén Pisano, que foi muito prestativa em nos enviar amostras controle. A toda equipe do LAPI/HUPES e da Fundação Bahiana de Infectologia, além da equipe do NECBA/HUPES.

À CAPES pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa.

Muito obrigado a todos que de alguma forma tornaram possível o desenvolvimento desse trabalho.

SANTOS, Luan Henrique Paim. **Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em portadores de HIV, pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e cirróticos.** 2023. 81 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A hepatite E tem sido considerada uma doença importante nos países desenvolvidos e ainda é negligenciada no Brasil. A hepatite E vem merecendo destaque, recentemente, devido a possibilidade de se tornar uma doença crônica em pacientes imunocomprometidos. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo é determinar a prevalência da infecção pelo HEV em pacientes portadores de HIV, pacientes com DII e pacientes com DCPF na cidade de Salvador-BA. **MÉTODOS:** Participaram do estudo 290 pacientes atendido no HUPES sendo: 153 de portadores de HIV, 87 de pacientes com DII e 50 de pacientes com DCPF. Os dados da pesquisa foram obtidos por entrevista e pela revisão de prontuários médicos. Uma amostra de soro foi coletada para determinação da soroprevalência do HEV a partir da pesquisa de anticorpos anti-HEV IgG e anti-HEV IgM pelo método de ELISA (Wantai) e para determinação da prevalência de infecção pelo método RT-PCR (Realstar HEV RT-PCR kit 2.0, Altona Diagnostics). **RESULTADOS:** A maioria dos participantes foi do sexo masculino (64%) com idade média de 43 anos, residentes da RMS (72%), e negros (85%). A maioria dos pacientes não apresentaram riscos percutâneos, exceto cirurgias e tratamentos dentários invasivos. Foi frequente o sexo oral (66%) e anal (53%) e (55%) dos participantes relatou uso de irregular de preservativos. A prevalência de anti-HEV IgG foi de 9,3% (IC95% 6,2% - 13,2%), não foram detectados casos com anti-HEV IgM reagente ou HEV-RNA detectável. A exposição ao HEV foi associada com morar em áreas com criação de porco na vizinhança (RP 2,63;  $p= 0,05$ ). Consumo de porco também apresentou uma alta associação, porém não-significante (RP 3,38;  $p = ns$ ). **CONCLUSÃO:** Os dados indicam que o HEV está em circulação nas populações estudadas. Apesar de não termos encontramos casos agudos e crônicos de infecção, a exposição devida às condições sanitárias e a falta de uma política de sangue para rastreio ao HEV pode comprometer a vida das pessoas que já sofrem com uma doença de base, sobretudo em pacientes imunocomprometidos.

**Palavras-chave:** Prevalência. Vírus da hepatite E. Hepatite crônica. HEV. Imunocomprometidos.

SANTOS, Luan Henrique Paim. **Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in HIV carriers, IBD patients and cirrhotic patients.** 2023. 81 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hepatitis E has been considered an important disease in developed countries and is still neglected in Brazil. Hepatitis E has been highlighted recently due to the possibility of becoming a chronic disease in immunocompromised patients. **OBJECTIVE:** The aim of this study is to determine the prevalence of HEV infection in patients with HIV, patients with IBD and patients with PFCD in the city of Salvador-BA. **METHODS:** A total of 290 patients attended at HUPES participated in the study: 153 with HIV, 87 with IBD and 50 with PFCD. Research data were obtained through interviews and review of medical records. A serum sample was collected to determine the seroprevalence of HEV from the anti-HEV IgG and anti-HEV IgM antibody research by the ELISA method (Wantai) and to determine the prevalence of infection by the RT-PCR method (Realstar HEV RT -PCR kit 2.0, Altona Diagnostics). **RESULTS:** Most participants were male (64%) with a mean age of 43 years, residents of the RMS (72%) and African-Americans (85%). Most patients did not present percutaneous risks, except surgeries and invasive dental treatments. Oral (66%) and anal (53%) sex was frequent, and most participants reported irregular use of condoms (55%). The prevalence of anti-HEV IgG was 9.3% (95%CI 6.2% - 13.2%), no cases with reactive anti-HEV IgM or detectable HEV-RNA were detected. HEV exposure was associated with living in areas with nearby pig farming (PR 2.63; p= 0.05). Pork consumption also showed a high but non-significant association (PR 3.38; p = ns). **CONCLUSION:** The data found indicate that HEV is circulating in the studied population and, even though we did not find acute and chronic cases of infection, exposure due to sanitary conditions and the lack of a blood policy for HEV screening can compromise life of people who already suffer from an underlying disease and are immunocompromised

**Keywords:** Prevalence. Hepatitis E virus. Chronic hepatitis. HEV. Immunocompromised.

## LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ACLF</b>	Insuficiência hepática crônica agudizada (do inglês, <i>acute-on-chronic liver failure</i> )
<b>AIDS</b>	síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> )
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>Anti-HEV</b>	Anticorpos para detecção do vírus da hepatite E
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>DAF</b>	doença alcoólica do fígado
<b>DCPF</b>	Doença crônica parenquimatosa do fígado
<b>DII</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ELISA</b>	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês, <i>enzyme Liked Immunosorbent Assay</i> )
<b>EU</b>	União Europeia
<b>HAI</b>	Hepatite autoimune
<b>HAART</b>	Terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês, <i>highly active antiretroviral therapy</i> )
<b>HAV</b>	Vírus da hepatite A
<b>HBV</b>	Vírus da hepatite B
<b>HCV</b>	Vírus da hepatite C
<b>HDV</b>	Vírus da hepatite Delta
<b>HEMOBA</b>	Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia.
<b>HEV</b>	Vírus da hepatite E
<b>HGE</b>	Hospital Geral do Estado
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HSH</b>	Homens que fazem sexo com outros homens
<b>HUPES</b>	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>IGM</b>	Instituto Gonçalo Moniz.
<b>ISTs</b>	Infecções sexualmente transmissíveis

<b>Kb</b>	Quilobase
<b>KDa</b>	Peso molecular expresso em Daltons (DA) ou kilo dalton (KDa)
<b>LACTFAR</b>	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia
<b>LAMP</b>	Amplificação isotérmica mediada por loop (do inglês, <i>loop-mediated isothermal amplification</i> )
<b>LPBM</b>	Laboratório de patologia e biologia molecular.
<b>NATs</b>	Teste de ácido nucléico (do inglês, <i>nucleic acid tests</i> )
<b>NS</b>	Não-estruturais
<b>ORF</b>	Fase de leitura aberta (do inglês, <i>open reading frame</i> )
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase (do inglês, <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PNAD</b>	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
<b>RBV</b>	Ribavirina
<b>REDCap</b>	Captura eletrônica de dados de pesquisa (do inglês, <i>Research Electronic Data Capture</i> )
<b>RMS</b>	Região Metropolitana de Salvador
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>RP</b>	Razão de prevalência
<b>SGB</b>	Síndrome de Guillain-Barré
<b>SOF</b>	Sofosbuvir
<b>TALE</b>	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TT</b>	Transmissão transfusional
<b>UFBA</b>	Universidade Federal da Bahia
<b>UTR</b>	Região não traduzida (do inglês, <i>untranslated region</i> )
<b>VP</b>	Proteína viral
<b>VPg</b>	Proteína viral ligada ao genoma (do inglês, <i>viral protein genome-linked</i> )

## LISTAS DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Esquema da organização genômica do HEV.	15
<b>Figura 2</b>	Esquema da organização filogenética do HEV.	16
<b>Figura 3</b>	Expressão dos marcadores de infecção por HEV.	18
<b>Figura 4</b>	Distribuição da frequência relativa de consumo alimentar dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.	37
<b>Figura 5</b>	Distribuição da positividade do anti-HEV IgG dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) por faixa etária, HUPES, 2021-2022.	39

## LISTAS DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características sociodemográficas dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022	32
<b>Tabela 2</b>	Riscos percutâneos dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022	34
<b>Tabela 3</b>	Hábitos de vida dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022	35
<b>Tabela 4</b>	Riscos ambientais e de higiene dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022	36
<b>Tabela 5</b>	Características laboratoriais dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022	38
<b>Tabela 6</b>	Análise de risco para exposição ao HEV (Soroprevalência do anti-HEV IgG) dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) por faixa etária, HUPES, 2021-2022.	40

## LISTAS DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Prevalência do ant-HEV IgG em diferentes populações no Mundo e cidades do Brasil.	21
<b>Quadro 2</b>	Prevalência do ant-HEV IgG em grupos selecionados.	25

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA</b>	15
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	16
2.1	HEPATITE E	16
2.2	O VÍRUS DA HEPATITE E (HEV)	17
2.3	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	19
2.4	TRATAMENTO	21
2.5	EPIDEMIOLOGIA	23
2.5.1	<b>Vias de transmissão do HEV</b>	23
2.5.2	<b>Soroprevalência global e no Brasil</b>	23
2.5.3	<b>Soroprevalência do HEV em grupos populacionais selecionados</b>	28
3	<b>OBJETIVOS</b>	29
3.1	29 GERAL	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	30
4.1	DESENHO DO ESTUDO	30
4.2	LOCAL DO ESTUDO	30
4.3	PARTICIPANTES	30
4.4	CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	31
4.5	COLETA DE DADOS	31
4.6	COLETA DE AMOSTRAS DE SORO	31
4.7	DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO	32
4.8	DOSAGEM BIOQUÍMICA DAS AMINOTRANSFERASES ALT	32
4.9	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	32
4.10	SEQUENCIAMENTO E GENOTIPAGEM	32
4.11	ANÁLISE DOS DADOS	33
5	<b>RESULTADOS</b>	34
6	<b>DISCUSSÃO</b>	44
7	<b>CONCLUSÕES</b>	50
	<b>REFERÊNCIAS</b>	51
	<b>APÊNDICES</b>	59
	<b>ANEXOS</b>	79

## 1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

Nos últimos 20 anos, a hepatite E tem sido considerada uma doença importante nos países desenvolvidos, porém ainda é negligenciada no Brasil. A hepatite E vem merecendo destaque, recentemente, devido à sua associação com o aumento da mortalidade em gestantes e bebês e à possibilidade de provocar doença crônica em pacientes imunocomprometidos. A transmissão do vírus da hepatite E (HEV) pode ocorrer entre pessoas, da mãe para o feto e pelo consumo de água e alimentos contaminados, notadamente pelo consumo de carne suína e de caça. A análise genômica de isolados do HEV humanos permitiu a identificação de quatro genótipos: os genótipos 1 e 2 (HEV-1 e HEV-2), que infectam exclusivamente humanos, estando associados a surtos epidêmicos, enquanto os genótipos 3 e 4 (HEV-3 e HEV4) infectam também outros animais (porcos domésticos e selvagens, cervos e coelhos) e ocorrem em casos humanos de forma esporádica, como uma zoonose.

A infecção pelo HEV em indivíduos imunocompetentes usualmente é autolimitada, impedindo a progressão da doença, que tende a ser assintomática ou aguda, mas leve. A maior preocupação é quando o HEV é adquirido na idade adulta, uma vez que a hepatite E pode se apresentar de forma mais grave, em decorrência de alguma comorbidade adquirida na vida adulta, ou de situações intrínsecas do organismo, como é o caso das gestantes e das pessoas imunocomprometidas ou em uso de drogas imunossupressoras. O RNA do HEV (HEV-RNA) foi detectado em diferentes grupos de pacientes imunocomprometidos, alguns deles com aumento de aminotransferases séricas, desenvolvimento de hepatite E crônica e, eventualmente, cirrose. Estudos realizados em doadores e receptores de sangue e hemoderivados, transplantados de órgãos sólidos e tecidos, e pacientes imunocomprometidos, mostram que estas pessoas foram expostas pois anticorpo dos tipos anti-HEV IgM e IgG reagentes ou o HEV-RNA detectável. Esses dados reforçam a necessidade da vigilância do HEV para minimizar os danos que a infecção crônica pode causar, sobretudo em pacientes imunocomprometidos.

Estudos recentes encontraram a presença do HEV-RNA em pacientes com a síndrome de Guillain-Barré (SGB) e em pacientes com quadro de insuficiência hepática crônica agudizada (ACLF). Não é excluído a hipótese de que o HEV poderia ter participação no desenvolvimento dessas formas clínicas. Diante da escassez de estudos que avaliam a prevalência da infecção pelo HEV em portadores de HIV, pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e pacientes com Doença Crônica Parenquimatosa do Fígado (DCPF), esse estudo pretendeu avaliar a exposição e prevalência de infecção pelo HEV nestes grupos de pacientes imunocomprometidos na cidade de Salvador-BA.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HEPATITE E

As hepatites virais são caracterizadas por inflamação no fígado, causadas por diferentes vírus, os quais são conhecidos como: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite delta (HDV) e vírus da hepatite E (HEV). Todos esses vírus possuem tropismo primário pelo fígado, e causam doenças agudas semelhantes do ponto de vista clínico-laboratorial, porém, são distintos em termos de sua classificação taxonômica e podem apresentar relevantes divergências epidemiológicas e quanto ao curso da doença que causam (DONALÍSIO, 2002; FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A classificação das hepatites virais pode ser feita por: sua via de transmissão principal, em fecal-oral, como a infecção pelo HAV e HEV, e parenteral ou infecciosa, cujos agentes são principalmente o HBV, HCV e HDV; sua capacidade (ou incapacidade) de causar infecções crônicas; e a possibilidade de provocar comprometimento sistêmico grave (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Estudos recentes indicam que o HEV pode ser transmitido através do consumo e do contato com alguns animais, como por exemplo, porco, javali e coelho (KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016b).

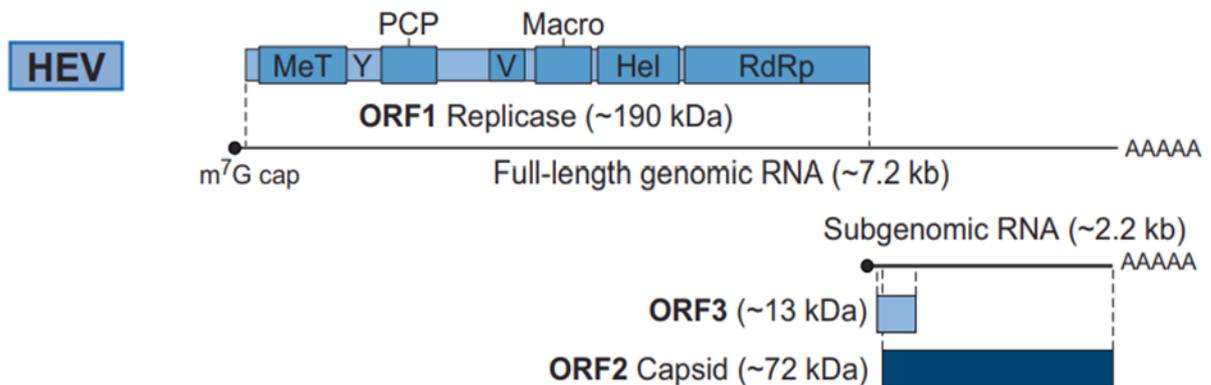
A hepatite E pode cursar com manifestações clínicas agudas clássicas que incluem icterícia, acolia e colúria, e está presente entre 5% e 30% dos casos. Todavia, a maioria dos indivíduos infectados pelo HEV não apresenta sinais clínicos (são assintomáticos) na fase aguda (LHOMME et al., 2020). Isso acaba por dificultar o diagnóstico etiológico da infecção, o rastreio do agente e a vigilância da doença. Desse modo, dificultando estudos epidemiológicos para medição da carga da doença e o estabelecimento de umnexo causal.

Em paciente imunocompetentes, a infecção pelo HEV geralmente é autolimitada e evolui com a *clearance* viral. Formas agudas graves ou fulminantes são raras. Em casos particulares como na infecção aguda de gestantes, o HEV tem capacidade de provocar abortos espontâneos, partos prematuros, natimortos e ainda pode levar a mortalidade perinatal (NAVANEETHAN; AL MOHAJER; SHATA, 2008a). Além disso, pacientes imunocomprometidos podem desenvolver infecção crônica pelo HEV, com replicação viral passando de duas semanas e com manifestação clínica incluindo sinais e sintomas diversos, que variam desde febre, náusea e vômito, à até insuficiência hepática crônica agudizada (ACLF), manifestações extra-hepáticas e desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré (SGB) (COMONT et al., 2014; ZHENG et al., 2018).

## 2.2 O VÍRUS DA HEPATITE E (HEV)

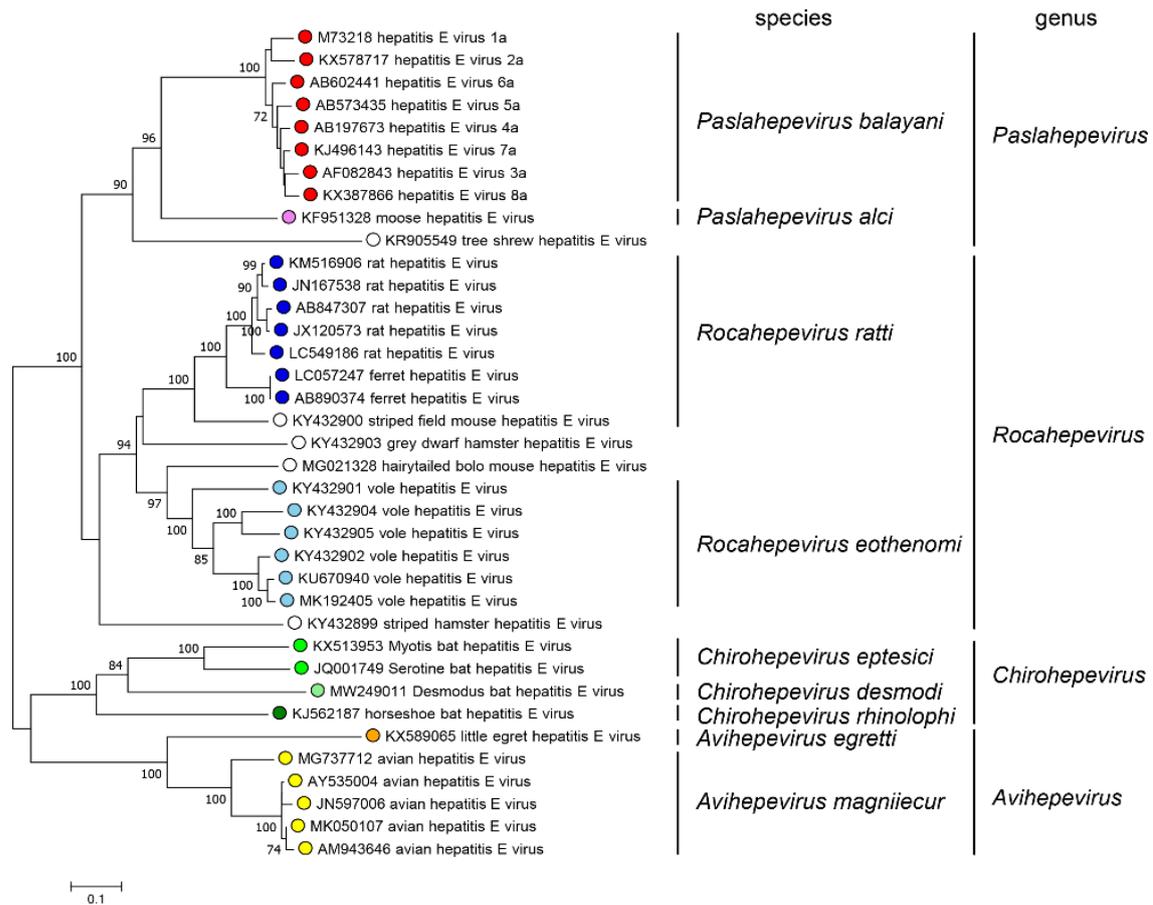
A partícula do HEV é pequena, esférica, não envelopada e contém o genoma de RNA de fita única, simples, de polaridade positiva, de aproximadamente 7,2 Kb. O RNA do HEV (HEV-RNA) codifica três ORFs e é flanqueado por regiões não-traduzidas (UTR, do inglês *untranslated regions*), 5'UTR e 3'UTR terminais (Figura 1). Uma quarta ORF (ORF4) foi descrita apenas para o genótipo 1 e está sobreposta a ORF1 (NAIR et al., 2016; YADAV et al., 2021). A extremidade 5'UTR possui um “*cap*” de 7mG e a extremidade 3'UTR é poliadenilada semelhante aos RNAm do hospedeiro. As proteínas não-estruturais (NS) codificadas pelo ORF1 têm similaridade limitada com o ‘supergrupo do tipo alfa’ dos vírus e contêm domínios consistentes com uma metiltransferase, protease de cisteína tipo papaína, macro domínio, RNA helicase e RNA polimerase dependente de RNA (CAO; MENG, 2012). Algumas dessas propriedades foram confirmadas experimentalmente. Ainda não está claro se a proteína codificada por ORF1 funcionam como uma única proteína, com múltiplos domínios funcionais, ou como proteínas menores individualmente clivadas. A ORF2 codifica a proteína estrutural do capsídeo (CP) que pode ser processada proteoliticamente.

Ela se sobrepõe à ORF3, mas não se sobrepõe à ORF1. A ORF3 codifica um polipeptídeo que exibe múltiplas funções na morfogênese viral. Foi demonstrado que uma pequena protease imunorreativa (13 kDa), codificada, exibe associações através do domínio hidrofóbico N-terminal, com citoesqueleto e, mais especificamente, com microtubos. Também foi observada em endossomos iniciais e de reciclagem ou corpos multivesiculares. As proteínas do capsídeo e ORF3 são traduzidas de um RNA subgenômico. Os HEVs humanos são lançados nas fezes como virions não-envelopados (DEBING et al., 2016; KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016b; YIN; LI; FENG, 2016).



**Figura 1** - Esquema da organização genômica do HEV.  
**Fonte:** (GOTLIEB; MORADPOUR; SHOUVAL, 2020)

O HEV foi classificado pelo Comitê Internacional de Taxonomia Viral (ICTV, do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses*) como membro da família *Hepeviridae* e todos os isolados de infecções em humanos pertencem ao gênero *Orthohepevirus A* (PURDY et al., 2017). Todavia, o nome do gênero foi revisto e atualmente é conhecido como *Paslahepevirus* e as espécies que infectam o ser humano e outros mamíferos passou a ser conhecida como *Paslahepevirus balayani* (PURDY et al., 2022). A análise genômica de isolados do HEV deste gênero permitiu a identificação de oito genótipos: os genótipos 1 e 2 (HEV-1 e HEV-2, que infectam exclusivamente humanos, estão associados a surtos epidêmicos, enquanto os genótipos 3 e 4 (HEV-3 e HEV-4) infectam também outros animais (porcos domésticos e selvagens (javalis, veados e coelhos) e ocorrem em casos humanos, de forma esporádica. O HEV-5 e HEV-6 foram isolados em javalis selvagens no Japão, e o HEV-7 em dromedários no território dos Emirados Árabes Unidos (SMITH et al., 2020). Em 2013 foi proposto o HEV-8, isolado em camelo-bactriano na China (SMITH et al., 2020; WOO et al., 2016) (Figura 2). Muitos animais têm sido encontrados infectados pelo HEV, mas os porcos ainda são o principal reservatório (DALTON et al., 2008a; KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016b).



**Figura 2** - Esquema da organização filogenética do HEV  
Fonte: (PURDY et al., 2017; SMITH et al., 2020)

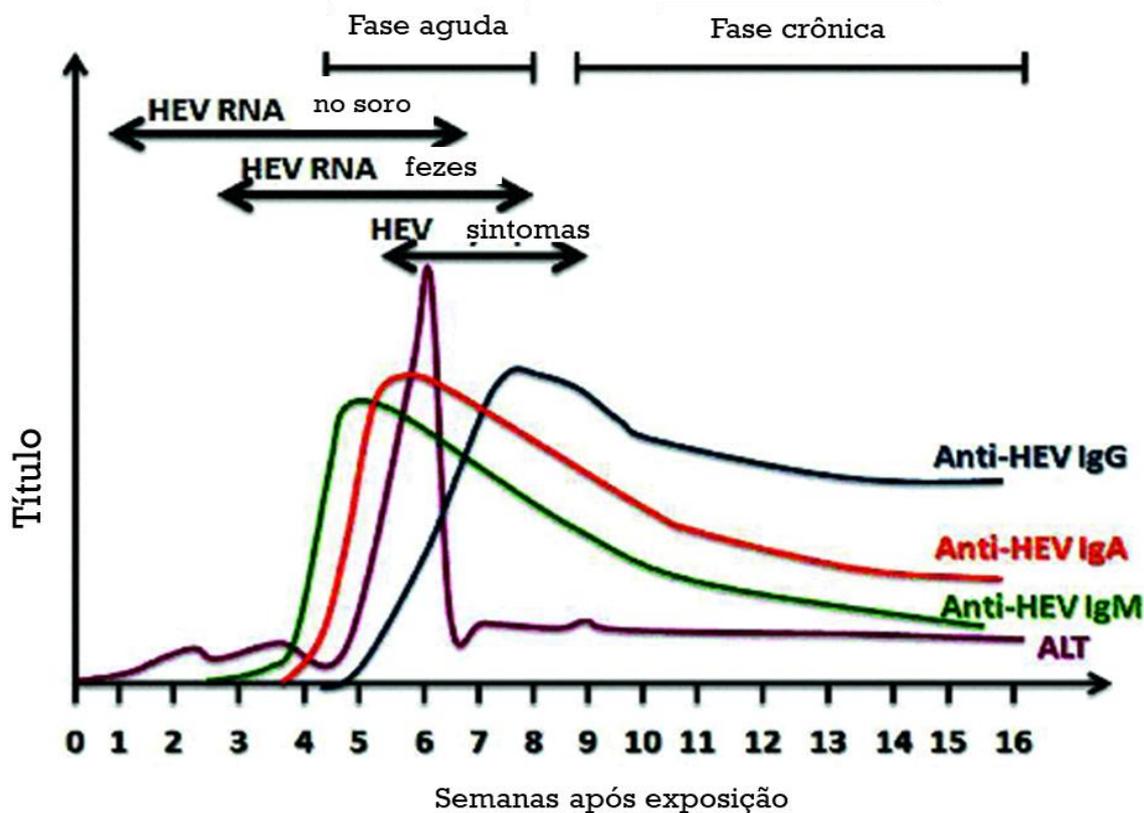
### 2.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O HEV tem um tempo de incubação que varia entre 15 e 60 dias. Aproximadamente três semanas após a infecção aguda, o HEV-RNA é detectado no sangue e nas fezes. A viremia dura cerca de três a seis semanas, com disseminação do vírus nas fezes por quase quatro a seis semanas. Nestes casos, a testagem do HEV-RNA é necessária e pode ser realizada por testes de ácidos nucleicos (NATs), usando o soro ou plasma, e, se possível, amostras de fezes (DALTON; IZOPET, 2018).

De maneira geral, o HEV-RNA é detectado no sangue e em outros fluidos corporais pelo método de RT-PCR convencional, usando iniciadores também conhecidos como *primers* e que são deduzidos de regiões conservadas do genoma viral. A PCR amplifica o alvo em termocicladores. Há um outro ensaio conhecido como “*loop-mediated isothermal amplification*” (LAMP), que emprega uma amplificação em um passo único. O teste é rápido, fidedigno e não precisa de nenhum equipamento especial uma vez que a reação é isotérmica (KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016a).

Quando surgem os sintomas clínicos, os marcadores bioquímicos de função hepática ALT e AST se elevam e os anticorpos começam a surgir, inicialmente os anticorpos anti-HEV IgM, seguidos pelos anticorpos anti-HEV IgG. Os anticorpos IgM são relativamente de curta duração (normalmente não mais de três a quatro meses, porém são capazes de permanecerem por até um ano); contudo, a resposta de IgG é contínua, com a expansão da avidéz do anticorpo ao longo do tempo (DEBING et al., 2016). Os anticorpos anti-HEV (IgM, IgG ou ambos) podem ser detectados por imunoenaios enzimáticos (ELISA, do inglês *Enzyme-linked immunosorbent assay*). Para os anticorpos anti-HEV IgM se utiliza o teste de ELISA de captura, que se baseia na adição de amostra de soro ou plasma de humano em uma placa sensibilizada com micro-partículas de poliestireno revestidas com anticorpos direcionadas às proteínas de cadeias polipeptídicas de Ig humana (cadeia anti- $\mu$ ), onde qualquer tipo de anticorpo da classe IgM presente na amostra serão capturados nos poços. Após a etapa de lavagem, os anticorpos não específicos são removidos durante uma lavagem e então é adicionado o antígeno HEV ORF2 recombinante conjugado à enzima peroxidase de rábano para captura de fase sólida e em seguida é feita a leitura (WANTAI, WE-7196. China). E para os anticorpos anti-HEV IgG se utiliza o teste de ELISA indireto, que se baseia na adição de amostra de soro ou plasma de humano em uma placa sensibilizada com micro-partículas de poliestireno revestidas com HEV recombinante. Durante a incubação, se houver anticorpos específicos do HEV na amostra, esses se ligarão aos antígenos HEV presentes nas micro-partículas de poliestireno. Após a etapa de lavagem, partículas livres (não ligadas) são removidas e então é adicionado os anticorpos IgG anti-humanos (anti-IgG) conjugados com peroxidase de rábano (WANTAI, WE-7296. China). Alguns pacientes com replicação persistente do HEV podem apresentar anti-HEV IgM/IgG negativos (WESTHÖLTER et al., 2018a).

A detecção do HEV-RNA é útil também em muitas situações como por exemplo: triagem de doadores de órgãos e tecidos; análise de diagnóstico de infecções por HEV em pacientes com resposta fraca de IgM, análise de diagnóstico de infecção crônica por HEV, e análise da resposta ao tratamento com drogas antivirais. Já os anticorpos podem ser pesquisados para diagnosticar doença aguda (IgM com ou sem presença do anti-HEV IgG) ou infecção pregressa (anti-HEV IgG apenas). Após o período de incubação, o HEV-RNA pode ser detectado no soro, e após a terceira semana de infecção é possível identificar o HEV-RNA nas fezes. Títulos de anticorpos das classes IgM e IgA são produzidos logo após a fase aguda (com ou sem manifestação de sintomas), e a elevação das aminotransferases se dá a partir da quinta semana de infecção, principalmente com a elevação da ALT, a partir da quinta semana se observa a produção de anticorpos da classe IgG (Figura 5).



**Figura 3** - Expressão dos marcadores de infecção por HEV.

Fonte: adaptado de (AL-SADEQ; DUAA W. et al., 2018).

## 2.4 TRATAMENTO

Para as hepatites agudas, o tratamento constitui-se no repouso, de acordo com a demanda do paciente. É oferecida uma dieta habitual para a idade e uso de medicações para tratar os sintomas, quando necessário, evitando o uso de drogas hepatotóxicas. A hospitalização é adequada nos quadros acentuados de vômitos, coagulopatias graves, sinais de encefalopatia hepática e outras situações de risco (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Os adolescentes e adultos podem voltar a fazer suas atividades normais assim que se sentirem bem. Com relação às crianças menores, o recomendável é aguardar pelo menos duas semanas após o início dos sintomas ou uma semana após o surgimento da icterícia, quando não mais houver a fase de excreção fecal do vírus, não ocorrendo mais o risco de transmissão da doença (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A hepatite E aguda normalmente apresenta sintomas limitados ou nenhum sintoma. As enzimas hepáticas estão, de modo geral, moderadamente elevadas e a icterícia é incomum (BLASCO-PERRIN et al., 2016). Estudos demonstraram que a hepatite E, de modo geral, também não requer terapia antiviral. Em quase todos os casos, a infecção por HEV é eliminada espontaneamente. A monitorização das enzimas hepáticas e dos parâmetros da função hepática

é satisfatória durante a infecção aguda por hepatite E, em pacientes que não sofrem de outras doenças crônicas (DALTON; IZOPET, 2018). Pacientes imunocompetentes, com hepatite E aguda, podem extinguir a infecção facilmente, embora haja alguns relatos de casos com viremia mais demorada. Foram utilizados corticosteroides em casos específicos de hepatite autoimune (HAI), que foram retrospectivamente detectados como sendo causados por infecção por HEV (MANKA et al., 2015). Há também a possibilidade de alguns pacientes evoluírem para insuficiência hepática, surgindo a questão se a descompensação hepática, que pode ser evitada pelo tratamento antiviral. Houve poucos relatos de casos disponíveis sobre o tratamento com Ribavirina para infecção aguda grave por HEV (PÉRON et al., 2011).

Recentemente, foi demonstrado que o HEV pode levar à hepatite crônica em receptores de órgãos sólidos. A taxa de hepatite crônica relacionada ao HEV é de aproximadamente 60% em pacientes com transplante de órgãos sólidos. Se possível, a redução de drogas imunossupressoras deve ser considerada como uma opção terapêutica de primeira linha. A adesão dessa abordagem alcança uma depuração viral sustentada, em quase um terço dos receptores de transplantes de órgãos sólidos cronicamente infectados (KAMAR et al., 2008a). O interferon alfa-2b peguilado mostrou ser útil no tratamento de infecções crônicas por HEV, em pacientes nos quais a redução da medicação imunossupressora sozinha não é suficiente (HAAGSMA et al., 2010). Entretanto, o interferon é frequentemente contraindicado em receptores de transplante de rim, pâncreas, coração e pulmão, pois estimula o sistema imunológico e aumenta o risco de rejeição aguda (ROSTAINING et al., 1995). Sofosbuvir (SOF) é registrado para o tratamento da hepatite C crônica. Um estudo recente, usando *replicon* e sistemas de cultura celular, demonstrou que o SOF inibe a replicação do HEV-3 *in vitro* e que a combinação de SOF/RBV tem um efeito antiviral aditivo (DAO THI et al., 2016). Estudos realizados mostraram que a monoterapia com ribavirina inibe a replicação do HEV *in vivo* e pode induzir uma resposta virológica sustentada em doentes com infecções crônicas pelo HEV. A anemia foi o principal efeito colateral causado pela terapia com Ribavirina (PISCHKE et al., 2010). É importante que sejam realizados mais estudos para determinar a durabilidade da terapia com Ribavirina.

## 2.5 EPIDEMIOLOGIA

### 2.5.1 Vias de transmissão do HEV

A infecção pelo HEV se dá por diferentes vias. A transmissão por via hídrica é uma das principais formas de infecção, uma vez que o acesso a água tratada não está disponível para todas as pessoas. Segundo dados do Sistema Nacional de Informação sobre Saneamento (SNIS, 2021), cerca de 16% da população brasileira não possui acesso a água tratada. Quando estratificado por grandes regiões, 25% da população da região nordeste não possui acesso a água tratada. E o acesso a rede de esgoto está disponível para 56% da população brasileira e em 30% da população da região nordeste. Quando não se tem acesso a uma água de qualidade, as pessoas acabam recorrendo a água imprópria para o consumo humano, e muitas vezes contaminada por diversos microrganismos, incluindo o HEV.

A transmissão zoonótica do HEV foi descrita em diversos trabalhos, principalmente em países em que o consumo de carnes processada e de embutidos de forma artesanal é bastante difundido, como a exemplo de países da Europa e Ásia. Estudos apontam também para o risco do contato com dejetos produzidos por criações de animais, especialmente, criação de porcos (GUPTA; GOYAL; SINGH, 2020; JEMERŠIĆ et al., 2019; SOORYANARAIN; MENG, 2020; WANG; MENG, 2021).

Alguns estudos trazem ainda a possibilidade da infecção através da transfusão com sangue e hemoderivados, pois, na maioria dos países, não é feita a triagem para HEV, nem a nível sorológico, tampouco molecular (ANAND et al., 2010; BI et al., 2020; BORTOLIERO et al., 2006; WEIS-TORRES et al., 2022; WESTHÖLTER et al., 2018b).

A transmissão vertical pelo HEV representa um grande risco uma vez que o vírus pode provocar lesões ainda desconhecidas, e implicar inclusive no desenvolvimento da criança. Também, há relatos de que a infecção pelo HEV em gestantes, aumenta o risco de abortos recorrentes e da morte da mãe (NAVANEETHAN; AL MOHAJER; SHATA, 2008b; SHALIMAR; ACHARYA, 2013; TISSERA et al., 2020).

### 2.5.2 Soroprevalência global e no Brasil

O HEV está presente em todo o mundo, porém, de forma mais expressiva em países cujo aspectos culturais, sociais e econômicos se apresentam como fatores relacionados. Ao longo dos anos, o avanço em conhecimento e pesquisa permitiu avançar em estudos

epidemiológicos que investigam a presença do HEV em diversas populações, entre as quais estão: doadores de sangue, transplantados de órgãos e tecidos e em gestantes. Os dados sobre a soroprevalência do HEV no Brasil ainda são escassos. O HEV não é investigado rotineiramente no país, mesmo em casos de elevação inexplicada de enzimas hepáticas ou hepatite aguda, e alguns poucos laboratórios realizam testes para os anticorpos anti-HEV totais e pesquisa molecular. A soroprevalência de HEV, no país, varia de 2% a 20%, em doadores de sangue, conforme a área geográfica e o período do estudo (BORTOLIERO et al., 2006; PASSOS-CASTILHO et al., 2017). Dados de estudos recentes realizados em diferentes grupos populacionais demonstram que o anti-HEV IgG tem ampla distribuição no Brasil (Quadro 1) (BOONYAI et al., 2021; BORTOLIERO et al., 2006; PASSOS-CASTILHO et al., 2017; YRONDI et al., 2019). Os autores brasileiros têm considerado que a hepatite E é endêmica no Brasil. Estudos foram realizados predominantemente em candidatos a doação de sangue, como também na população geral, em indivíduos de assentamentos agrícolas na Bacia Amazônica e em transplantados de tecidos e órgãos sólidos (ECHEVARRÍA et al., 2013; HERING et al., 2014; RIVEIRO-BARCIELA; RODRÍGUEZ-FRÍAS; BUTI, 2013; VITRAL et al., 2014a). No entanto, a maioria dos estudos disponíveis é limitada, desatualizada e não pode ser adequadamente dimensionada, por causa do tamanho pequeno da amostra e da metodologia utilizada. Portanto, a ocorrência e as características da hepatite E no Brasil são pouco compreendidas.

**Quadro 1** - Prevalência do anti-HEV IgG em diferentes populações no Mundo e cidades do Brasil.

País/ cidade	Prevalência IgG	Ano do estudo	População	Autor
França	43%	2011	Usuários de drogas intravenosas	Yronði, A. et. Al 2019
Tailândia	40%	2018	Pacientes com suspeita de Hepatite E	Boonyai, A. et. Al 2021
<b>Brasil</b>				
São Paulo	9.8%	2014	Doadores de sangue	Passos-Castilho, A. et. Al 2017
Recife	18.8%	2016	Pacientes com diagnóstico de <i>Schistosoma mansoni</i>	Passos-Castilho, A. et. Al 2016
Londrina	2.30%	1999	Candidatos a doação de sangue	Bortoliero, A. et. Al 2006

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Nos últimos 20 anos, a hepatite E tem sido considerada uma doença importante nos países desenvolvidos e existe evidência de que casos autóctones de infecção pelo HEV não são detectados, apesar do constante aumento da incidência da infecção por esse vírus (ASPINALL et al., 2017). O estudo do HEV tem sido realizado em gestantes devido ao risco aumentado de morte, aproximadamente 20%, em comparação com mulheres não-gestantes. Também é comum a transmissão de HEV da mãe grávida para o feto, resultando em aborto. No entanto, a hepatite E raramente progride para cronicidade, exceto no caso raro de infecção em pacientes imunocomprometidos (PURCELL; EMERSON, 2008).

Os pacientes imunocomprometidos são aqueles que têm os mecanismos imunológicos deficientes, quer seja por uma doença que altera as defesas imunitárias, quer seja porque esses mecanismos foram reduzidos por agentes imunossupressores. Entre esses pacientes estão os receptores de transplante de órgãos sólidos e tecidos, queimados, portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e indivíduos com câncer e outras doenças de base. Como o sistema imunológico do paciente está comprometido, os organismos menos virulentos progressivamente se tornam mais agressivos, deixando o paciente com graves defeitos

imunológicos mais suscetível a um número e a uma variedade maiores de doenças infecciosas. O quadro geral da imunossupressão do paciente determina seu risco para infecção e é afetado pela interação de muitas variáveis, incluindo: idade e a doença subjacente do paciente; dose e a duração da terapia imunossupressora; estado das defesas humoral e celular do hospedeiro; integridade da pele e das mucosas do corpo; fatores metabólicos, incluindo desnutrição, uremia, hiperglicemia e disfunção hepática; anormalidades do sistema reticulo endotelial (mais notavelmente a ausência de função esplênica) e a presença ou ausência de infecções imunomoduladoras, como HIV, citomegalovírus, vírus da hepatite e vírus Epstein-Bar (RISI; TOMASCAK, 1998).

Os transplantes de órgãos e tecidos tornaram-se uma alternativa eficaz no tratamento de doenças. Embora os protocolos sejam eficientes para rastreamento de infecção tanto no doador, quanto no receptor, pode haver falha no processo. Estudos recentes demonstram que a infecção pelo HEV tem sido encontrada em pacientes transplantados por diversos órgãos e até mesmo em transfusão sanguínea. Os dados ainda revelam que passada a infecção aguda, parte dos pacientes transplantados e/ou transfundidos, progredem para a forma crônica da infecção (BI et al., 2020; KAMAR et al., 2008a; MRZLJAK et al., 2020).

Pesquisadores identificaram também a presença do HEV-RNA em medula de paciente submetido a transplante de medula óssea e sugere que o vírus pode se replicar neste local (WANG et al., 2020). Houve o relato de infecção por HEV em doador de medula óssea, após a ingestão de carne de porco, onde o pai do doador morreu devido a hepatite aguda (BI et al., 2020). Outros casos de infecção pelo HEV após transplante de medula óssea, com consequente aumento de aminotransferases e em casos mais graves, desenvolvimento de cirrose, também são descritos na literatura (HALAC et al., 2012).

Outro grupo sob risco de infecção crônica pelo HEV são pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). As DII são caracterizadas por inflamação crônica do trato intestinal associada a um desequilíbrio da microbiota intestinal. Destacam-se neste grupo de doenças, a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (UC). Neste contexto, existe uma série de protocolos clínicos, com indicações de tratamentos para cada caso, com biológicos e biomoléculas recombinantes utilizados para imunossupressão e controle da doença de base (Adalimumabe e Infliximabe) (DE MATTOS et al., 2015; SENOSIAIN et al., 2016).

Por fim, apesar do tratamento antiretroviral ter reduzido significativamente a incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome* ou AIDS), a presença do HEV-RNA e anticorpos anti-HEV foram detectados em portadores do HIV (FERREIRA et al., 2018a).

As principais fontes de infecção do HEV incluem órgãos e sangue contaminados, contato entre pessoas infectadas e, ultimamente, pelo consumo de água e alimentos contaminados, notadamente pelo consumo carne suína e de caça. O consumo humano de carne de suínos domésticos e selvagens e cervos está associado com a transmissão do HEV (BRICKS, 2017). Um estudo recente realizado no Rio Grande do Sul, região sul do Brasil, detectou a presença do genoma do HEV em alimentos como patê e linguiça, tendo uma presença em 36% nas amostras de alimentos testadas (HELDT et al., 2016). O HEV é atualmente considerado uma zoonose, e a detecção de HEV-RNA em suínos tem sido realizada em alguns países (MADY BERTOLINI, 2017; SOORYANARAIN; MENG, 2020).

Através de clonagem e sequenciamento do genoma do HEV, por biologia molecular, verificou-se que os quatro genótipos de HEV que infectam mamíferos têm distribuições geográficas únicas. Os genótipos 1 e 2 circulam em países em desenvolvimento e são transmitidos entre seres humanos pela via fecal-oral, em geral por meio da água contaminada. Extensas epidemias de HEV nessas áreas são comuns, principalmente durante a estação chuvosa, e casos esporádicos também foram narrados (BLASCO-PERRIN et al., 2016). O genótipo 1 foi identificado na Ásia e no norte da África e tem sido visto como a principal causa de epidemias transmitidas pela água e doenças esporádicas relevantes. O genótipo 2 foi identificado em uma única epidemia no México e em várias epidemias na África central. Nos países desenvolvidos, os genótipos 3 e 4 são transmitidos zoonoticamente, a partir de reservatórios de animais, principalmente, porcos e veados (BLASCO-PERRIN et al., 2016). Os genótipos 3 e 4 são emergentes nos países desenvolvidos, provavelmente pelo consumo de alimento contaminado (DALTON et al., 2008b; KAMAR et al., 2012a). O genótipo 3 foi identificado nas Américas do Norte e do Sul, em vários países da Europa, no Japão e em alguns países do Pacífico. O genótipo 4 foi identificado em partes da China, Japão, Taiwan e Vietnã (PURCELL; EMERSON, 2008).

Entretanto, as possíveis vias de contaminação em países industrializados não estão bem elucidadas e algumas delas podem desempenhar um papel importante na epidemiologia da doença (PURCELL; EMERSON, 2008). A maioria dos casos de infecção em humanos pelo HEV-3 é assintomática, podendo existir formas clínicas significantes. Uma pequena proporção de infecções progride para a forma crônica da doença, particularmente nos casos de imunossupressão e de doença preexistente (LAPA; CAPOBIANCHI; GARBUGLIA, 2015).

### 2.5.3 Soroprevalência do HEV em grupos populacionais selecionados

Durante revisão da literatura, foi encontrado que as manifestações extra-hepáticas da Hepatite E ainda são pouco conhecidas e, por isso, estudos mais amplos são necessários. No entanto, já temos dados, mesmo que poucos, em alguns grupos populacionais. Estudos em portadores de HIV revelam que a prevalência nesse grupo varia de 6,7% a 25,4% (FERREIRA et al., 2018b; FILIPE et al., 2022; MOSS DA SILVA et al., 2019).

Pacientes com DII também são um grupo que estão sob risco uma vez que o tratamento muitas vezes inclui imunobiológicos, que atuam no sistema imunológico, deixando o paciente mais susceptível a doenças infecciosas. A prevalência de anti-HEV IgG em pacientes DII varia de 1,3% a 24,7% (GRIGAS et al., 2021; HOFFMANN et al., 2020; KOUNIS et al., 2023; SENOSIAIN et al., 2016).

Os cirróticos, são pacientes que já desenvolveram lesão no tecido hepático devido a exposição a agentes endógenos ou exógenos, como por exemplo, hepatite autoimune (HAI), doença alcoólica do fígado (DAF) e microrganismos diversos, entre os quais, estão os vírus de hepatite. A prevalência de HEV em pacientes cirróticos tem sido um sinal de alerta para a vigilância da infecção, estudos apontam a prevalência entre 10% a 28% (JARDI et al., 2012; KUMAR ACHARYA et al., 2007).

**Quadro 2** - Prevalência do anti-HEV IgG em grupos selecionados.

País/ cidade	Prevalência IgG	Ano do estudo	População	Referência
Portugal	25.40%	2019	Portadores de HIV	(FILIPE et al., 2022)
Alemanha	24.70%	2019	Pacientes com DII	(HOFFMANN et al., 2020)
Índia	28%	2004	Pacientes com DCPF	(KUMAR ACHARYA et al., 2007)

**Fonte:** Elaborado pelo autor

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência de infecção pelo HEV em portadores de HIV, pacientes com DII e, pacientes com DCPF na cidade de Salvador - BA.

#### 3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Coletar dados demográficos e epidemiológicos da população de estudo (idade, sexo, nível educacional, zona urbana ou rural, fonte e qualidade de água para consumo, acesso a serviços de esgoto e coleta de lixo, entre outros);
- Realizar a pesquisa de anticorpos anti-HEV IgM e IgG pelo método de ELISA para estimar a soroprevalência;
- Realizar a testagem molecular para detecção do RNA viral (HEV-RNA) e genotipagem, para estimar a prevalência;
- Avaliar os fatores de risco para exposição ao HEV (dados socioeconômicos e demográficos, acesso a saneamento básico, uso de drogas recreativas, prática sexual e hábitos alimentares, transplante de órgãos e tecidos e transfusão de sangue);
- Avaliar a associação entre a doença de base e o uso de imunossupressores e a prevalência de infecção do HEV.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo foi do tipo observacional, de corte–transversal, para determinar a prevalência de infecção pelo HEV em pacientes imunocomprometidos.

### 4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – HUPES, Universidade Federal da Bahia – UFBA (HUPES-UFBA), situado em Salvador - BA, entre 09/08/2021 e 28/02/2023. O HUPES-UFBA. É uma unidade de saúde de referência na Bahia e possui diversas especialidades médicas, que vão desde o atendimento ambulatorial de doenças infectocontagiosas, genética, autoimunes, além de realizar procedimentos cirúrgicos complexos, como transplantes de órgãos e tecidos. Após a coleta de dados e amostras, as análises de dados foram realizadas no Laboratório de Patologia e Biologia Molecular do Instituto Gonçalo Moniz da FIOCRUZ (LPBM-IGM-FIOCRUZ-BA).

### 4.3 PARTICIPANTES

Este estudo foi aprovado pelo CEP-IGM sob CAAE n. 38556720.9.0000.0040, parecer n. 5.276.976 e pelo CEP-HUPES sob CAAE n. 38556720.9.3002.0049, parecer n. 4.726.799. Após apresentação do projeto e assinatura do TCLE/TALE, participaram do estudo 290 pacientes: 50 pacientes com DCPF, 87 pacientes com (DII) e 153 pacientes portadores do HIV.

Nos casos em que o participante foi iletrado, a assinatura do TCLE/TALE foi obtida por meio da aposição de sua digital. Os pacientes com baixa cognitiva foram incluídos após o aceite do responsável legal.

**Critérios de Inclusão:** Ter idade maior ou igual a 16 anos, apresentar alguma das doenças a seguir: DII, DCPF e HIV (com ou sem AIDS).

**Critérios de Exclusão:** Foram excluídos, sem qualquer ônus, os indivíduos que por vontade própria desistiram de participar do estudo e/ou aqueles que não participaram da entrevista para coleta de dados ou não coletaram a amostra de sangue para realização dos exames.

**Definições de caso:**

Caso confirmado de infecção pelo HEV: Todos os participantes que apresentarem HEV-RNA detectável no soro, com ou sem alterações das enzimas hepáticas;

Caso descartado de infecção pelo HEV: Todos os participantes que apresentarem HEV-RNA indetectável no soro, com ou sem alterações das enzimas hepáticas;

Infecção prévia pelo HEV: Todos os participantes que apresentarem anticorpos anti-HEV IgG reagentes;

Infecção recente pelo HEV: Todos os participantes que apresentarem anticorpos anti-HEV IgM reagentes, com ou sem presença do HEV-RNA, com ou sem presença do anticorpo anti-HEV IgG, com ou sem alterações das enzimas hepáticas.

#### 4.4 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O universo amostral deste estudo incluiu pacientes acompanhados no Complexo HUPES-UFBA: 400 pacientes com doença inflamatória intestinal, 2.500 portadores do HIV e 50 pacientes DCPF internados no período do estudo. Assumindo-se uma prevalência de infecção pelo HEV de 5%, intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5%, o tamanho amostral para o estudo em DII foi de no mínimo de 62 participantes e HIV de 71 participantes. No caso dos DCPFs, realizamos o censo.

#### 4.5 COLETA DE DADOS

Todos os participantes foram entrevistados e responderam a um questionário demográfico e epidemiológico individual. O questionário foi aplicado em local adequado, por profissionais de saúde treinados. Além dos dados primários, foram obtidos dados clínico-laboratoriais, através da revisão dos prontuários médicos. Os dados da entrevista e da revisão de prontuários foram cadastrados em um banco de dados REDCap - <http://bdp.bahia.fiocruz.br/>, em um computador dedicado ao projeto e protegido por senha localizado na Fiocruz-BA (Apêndice II).

#### 4.6 COLETA DE AMOSTRAS DE SORO

Uma amostra de 10 mL de sangue venoso foi coletada em tubo a vácuo não aditivado, por venopunção, por profissionais treinados das instituições colaboradoras. Após a retração do

coágulo, o soro foi aliqotado em três tubos de congelamento (criotubos) diferentes e armazenado em freezer  $-70^{\circ}\text{C}$  e  $-20^{\circ}\text{C}$  até o uso. Uma alíquota foi utilizada para o diagnóstico molecular e sequenciamento do HEV-RNA, outra alíquota foi utilizada para o teste sorológico e bioquímico e a outra alíquota será mantida de reserva (vide Apêndice IV – Regulamento de Biorrepositório).

#### 4.7 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

Os anticorpos anti-HEV IgM e IgG foram determinados por ELISA de captura e ELISA indireto, respectivamente (Wantai), conforme orientação dos fabricantes. Estes procedimentos foram realizados na Faculdade de Farmácia (UFBA) e no Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ).

#### 4.8 DOSAGEM BIOQUÍMICA DAS AMINOTRANSFERASES ALT/AST

A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) foram dosadas nas amostras de soro por método colorimétrico (Thermo Scientific Konelab 60i), conforme orientações do fabricante. Estes procedimentos foram realizados na Faculdade de Farmácia (LACTFAR/UFBA).

#### 4.9 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O HEV-RNA foi extraído de 140uL de soro, utilizando-se o kit QIAmp Viral RNAMini (QIAGEN), conforme as orientações do fabricante. A detecção do HEV-RNA foi realizada a partir de 5uL do RNA total por RT-qPCR, utilizando-se um kit comercial (Realstar HEV RT-PCR kit 2.0, AltonaDiagnostics). Concomitantemente, realizamos a testagem de um subgrupo de amostras utilizando um RT-PCR convencional “caseiro” descrito em outros estudos (JOTHIKUMAR et al., 2006).

#### 4.10 SEQUENCIAMENTO E GENOTIPAGEM

Nenhuma amostra testada neste estudo amplificou o HEV-RNA para sequenciamento (vide Resultados). As amostras com HEV-RNA detectáveis deveriam ter sido sequenciadas pelo método Sanger. Resumidamente, quarenta nanogramas dos produtos dos PCRs seriam sequenciados, utilizando-se o kit BigDyeTerminator v3.1 CycleSequencing (ABI,

ThermoFisherScientific), conforme as orientações do fabricante, em um sequenciador automático ABI GeneticAnalyzer 3.500xL (ABI, ThermoFisherScientific). Este procedimento seria realizado na Plataforma de sequenciamento do IGM-FIOCRUZ-BA. As sequências de nucleotídeos seriam analisadas e editadas usando-se o software CLC Main Workbench (QIAGEN), alinhadas com sequências de referência obtidas do GenBank, incluindo todos os genótipos do HEV para análise em árvore filogenética, utilizando-se o método neighbor-joining disponível no software Mega X (KUMAR et al., [s.d.]).

#### 4.11 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados da pesquisa foram armazenados em um sistema de banco de dados, protegido por senha REDCap (Vanderbilt University), disponível no IGM e analisados através do software Epi Info 7.2.2.6 (Nieves& Jones, 2009). Os resultados foram apresentados sob a forma descritiva de número de casos, média  $\pm$  desvio padrão (DP) e amplitude (mínimo e máximo), sempre que possível. Um estudo de associação foi realizado, utilizando-se como medidas de associação a razão de prevalência (RP). Comparações entre variáveis categóricas foram realizadas pelo método de chi-quadrado corrigido por Yates ou o teste exato de Fisher quando apropriado. Comparações entre variáveis contínuas e o desfecho da infecção pelo HEV foram realizados pelo método Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney. Um valor de  $p$  bicaudado  $< 0,05$  foi considerado significativo para todas as análises.

## 5 RESULTADOS

Em relação às características sociodemográficas dos participantes do estudo, um total de 290 pacientes entre portadores de HIV, DII e DCPF atendidos no HUPES, aceitaram participar do estudo. A maioria dos participantes foi do sexo masculino (64%), sendo que o sexo masculino foi ainda mais frequente entre os pacientes portadores de HIV (71% vs 52% vs 66%,  $p < 0,05$ ). A idade média dos entrevistados foi de 43,0 anos, quando avaliados segundo o grupo, a média foi de 55,1 anos entre os com DCPF e 36,9 anos entre os com DII. A maioria dos participantes é natural do interior (58%), porém 72% declararam moradia na capital ou na RMS. Entre os portadores de HIV, 91% residem na RMS. A maioria dos entrevistados se autodeclararam pretos (37%) ou pardos (48%). Quanto à escolaridade, a maioria declarou ter pelo menos o ensino médio ou com o ensino superior incompleto (48%) esse resultado foi um pouco maior no grupo de portadores de HIV (52%). O estado civil predominante entre os entrevistados foi de solteiros (61%). Esse resultado foi um pouco maior entre os portadores de HIV (76%), ao passo que entre os participantes com DCPF, a maioria (52%) são casados ou vivem em união estável (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características sociodemográficas dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.

Características	HIV				DII				DCPF				Total			
	n*	%	média	±DP	n*	%	média	±DP	n*	%	média	±DP	n*	%	média	±DP
Total	153	100.0			87	100.0			50	100.0			290	100.0		
Sexo																
Masculino	109	71.2			45	51.7			33	66.0			187	64.5		
Feminino	44	28.8			42	48.3			17	34.0			103	35.5		
Idade			42,6	13,2			36,9	14,5			55,1	15,6			43,0	15,3
Natural de Salvador																
Sim	82	53.6			22	25.3			17	34.0			121	41.7		
Não	71	46.4			65	74.7			33	66.0			169	58.3		
Mun. de Residência																
RMS	140	91.5			32	36.8			36	72.0			208	71.7		
Outras localidades	13	8.5			55	63.2			14	28.0			82	28.3		
Cor da pele																
Branco	14	9.2			15	16.7			6	12.0			35	11.9		
Pardo	64	41.8			43	47.8			30	60.0			137	46.8		
Preto	69	45.1			26	28.9			12	24.0			107	36.5		
Amarelo/Indígena	3	2.0			3	3.3			1	2.0			7	2.4		
Escolaridade																
Analfabeto / Fundamental I Incompleto	5	3.3			6	6.9			8	16.0			19	6.6		
Fundamental I Completo/ Fundamental II Incompleto	14	9.2			10	11.5			13	26.0			37	12.8		
Fundamental II Completo/ Médio Incompleto	25	16.3			14	16.1			8	16.0			47	16.2		
Médio Completo/ Superior Incompleto	79	51.6			46	52.9			13	26.0			138	47.6		
Superior Completo	30	19.6			11	12.6			8	16.0			49	16.9		
Estado civil																
Solteiro	116	75.8			49	56.3			13	26.0			178	61.4		
Casado/união estável	27	17.6			31	35.6			26	52.0			84	29.0		
Separado/Divorciado	6	3.9			4	4.6			9	18.0			19	6.6		
Viúvo	4	2.6			3	3.4			2	4.0			9	3.1		

\* Total varia conforme a disponibilidade do dado. DII = doença inflamatória intestinal; HIV = infecção pelo HIV; DCPF = doença crônica do parenquimatosa do fígado; DP = desvio padrão.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Em relação aos riscos percutâneos, a maioria dos participantes declarou nunca ter recebido doação de sangue ou de hemoderivados (77%), não possuía doença renal crônica (95%) e não recebeu doação de órgãos (99%). Doze participantes têm doença renal crônica, mas não fizeram hemodiálise e três participantes foram transplantados de órgãos sólidos, (fígado), sendo que dois são DII e um DCPF. Apesar da maioria dos participantes não ter feito uso de seringas não-descartáveis ao longo da vida (79%), o grupo de pacientes DCPF contraria esta proporção já que a maioria afirmou que já fez uso de seringas não-descartáveis (58%). A minoria dos participantes relatou uso de piercing (10%) e tatuagem (27%), sendo um pouco mais frequentes entre os portadores de HIV. Foi frequente a realização de procedimentos cirúrgicos diversos (66%) e dentários invasivos (81%) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Riscos percutâneos dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.

Características	HIV		DII		DCPF		Total	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Total	153	100.0	87	100.0	50	100.0	290	100.0
Recebeu doação de sangue/hemoderivados								
Sim	18	11.8	25	28.7	24	48.0	67	23.2
Não	134	88.2	62	71.3	26	52.0	222	76.8
Possui doença renal crônica								
Sim fez/faz hemodiálise	2	1.3	0	0.0	0	0.0	2	0.7
Sim, não faz/fez hemodiálise	5	3.3	1	1.1	6	12.0	12	4.2
Não	145	95.4	86	98.9	44	88.0	275	95.2
Recebeu transplante de órgão								
Sim	0	0.0	2	2.3	1	2.0	3	1.0
Não	150	100.0	85	97.7	49	98.0	284	99.0
Fez procedimento com seringa não descartável								
Sim	20	13.2	12	13.8	29	58.0	61	21.2
Não	131	86.8	75	86.2	21	42.0	227	78.8
Usa piercing								
Sim	22	14.6	7	8.0	1	2.0	30	10.4
Não	129	85.4	80	92.0	49	98.0	258	89.6
Tem tatuagem								
Sim	57	37.7	15	17.2	5	10.0	77	26.7
Não	94	62.3	72	82.8	45	90.0	211	73.3
Fez procedimento cirúrgico								
Sim	85	56.3	69	79.3	35	70.0	189	65.6
Não	66	43.7	18	20.7	15	30.0	99	34.4
Fez procedimento dentário invasivo								
Sim	121	80.1	67	77.0	44	88.0	232	80.6
Não	30	19.9	20	23.0	6	12.0	56	19.4

\* Total varia conforme a disponibilidade do dado. DII = doença inflamatória intestinal; HIV = infecção pelo HIV; DCPF = doença crônica do parenquimatosa do fígado.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

O consumo de bebidas alcoólicas é frequente 50%, sobretudo entre os pacientes DII e DCPF. No entanto, entre os que consomem bebida alcoólica, a preferência é por bebidas fermentadas 61%. O uso de drogas injetáveis foi referido por 2% e inaladas por 17% dos participantes. Não houve diferença entre os grupos estudados (dados não apresentados). A maioria dos participantes declarou ter vida sexual ativa (97%), com prática de sexo oral (66%) e sexo anal (53%), sendo estes hábitos mais frequentes nos portadores de HIV. Todavia, a minoria declarou fazer uso de preservativo regularmente durante a prática sexual (45%) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Hábitos de vida dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.

Características	HIV		DII		DCPF		Total	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Total	153	100.0	87	100.0	50	100.0	290	100.0
Consome bebidas alcóolicas								
Sim	95	63.3	28	32.6	19	38.0	142	49.7
Não	55	36.7	58	67.4	31	62.0	144	50.3
Faz/fez uso de drogas injetáveis								
Sim, com compartilhamento de seringa	1	0.7	0	0.0	1	2.0	2	0.7
Sim, sem compartilhamento de seringa	2	1.3	0	0.0	1	2.0	3	1.0
Não	147	98.0	86	100.0	48	96.0	281	98.3
Faz/fez uso de drogas inaláveis								
Sim, com compartilhamento de canudinho	20	13.3	3	3.4	5	10.0	28	9.8
Sim, sem compartilhamento de canudinho	12	8.0	4	4.6	3	6.0	19	6.6
Não	118	78.7	80	92.0	42	84.0	240	83.6
Já fez/faz relações sexuais								
Sim	149	99.3	79	90.8	49	98.0	277	96.5
Não	1	0.7	8	9.2	1	2.0	10	3.5
Já realizou sexo oral								
Sim	122	81.9	39	50.0	21	44.7	182	66.4
Não	27	18.1	39	50.0	26	55.3	92	33.6
Já realizou sexo anal								
Sim	111	74.5	17	21.8	16	34.0	144	52.6
Não	38	25.5	61	78.2	31	66.0	130	47.4

\* Total varia conforme a disponibilidade do dado. DII = doença inflamatória intestinal; HIV = infecção pelo HIV; DCPF = doença crônica do parenquimatosa do fígado.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Sobre os riscos ambientais e de higiene, a grande maioria dos participantes têm acesso a água encanada (99%) e tratada (94%), e mora em local com conexão com esgoto adequada (80%). Além disso, a maioria informou consumir água da rede geral de distribuição (87%), porém, cerca de 40 participantes (23%), já consumiram água de poço, rio/lago ou barragem/açude. Ter contato com água de enchentes, inundações e/ou alagamentos foi frequente (52%), assim como ter o hábito de ir à praia (57%). A maioria dos participantes relatou que não possuir em sua vizinhança criações de porcos 90%, porém 62% relataram ter trabalhado com criação de animais de rebanho, exceto os pacientes DCPF que referiram criação de animais com alguma frequência 60% (Tabela 4).

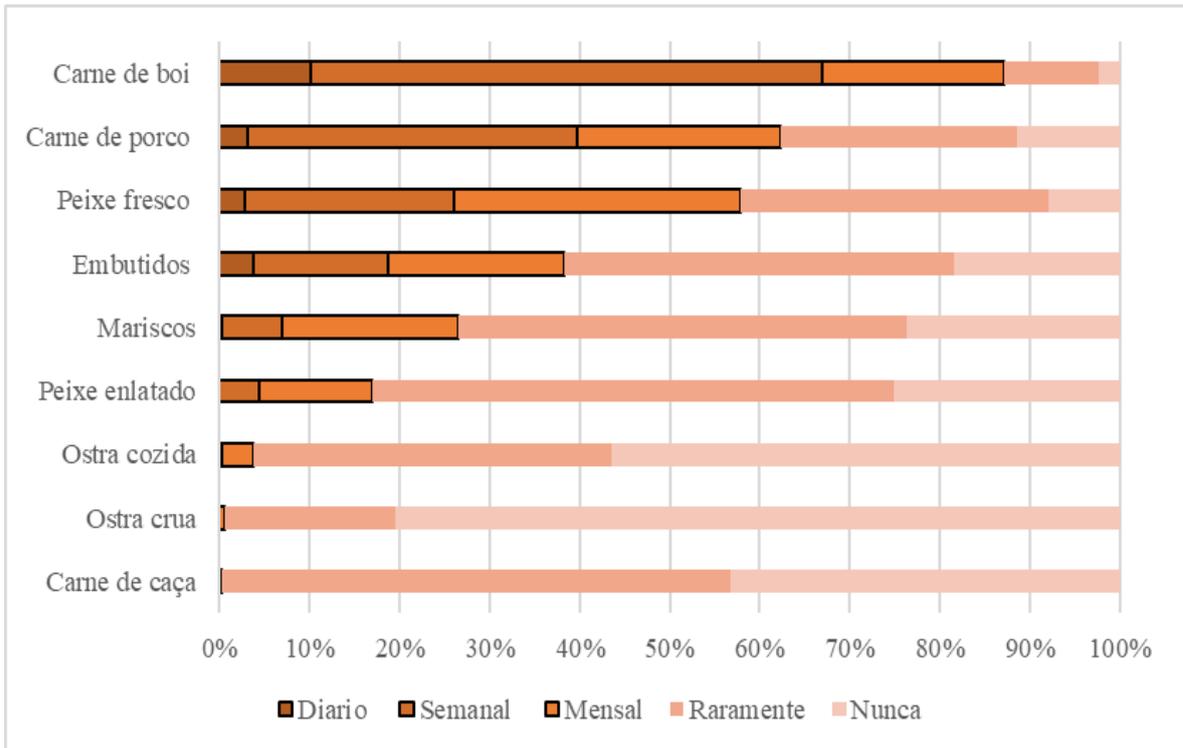
**Tabela 4** - Riscos ambientais e de higiene dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.

Características	HIV		DII		DCPF		Total	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Total	153	100.0	87	100.0	50	100.0	290	100.0
Água encanada								
Sim	148	99.3	85	97.7	49	100.0	282	98.9
Não	1	0.7	2	2.3	0	0.0	3	1.1
Fonte de água (múltiplas respostas)								
Rede geral de distribuição	145	91.2	76	83.5	45	78.9	266	86.6
Poço/cisterna	10	6.3	13	14.3	10	17.5	33	10.7
Nascente	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rio/lago	3	1.9	1	1.1	0	0.0	4	1.3
Barragem/açude	1	0.6	1	1.1	2	3.5	4	1.3
Água tratada								
Sim	141	94.0	83	95.4	41	91.1	265	94.0
Não	9	6.0	4	4.6	4	8.9	17	6.0
Esgoto								
Sim	125	86.2	61	70.1	40	81.6	226	80.4
Não	20	13.8	26	29.9	9	18.4	55	19.6
Já vivenciou enchentes, inundações e alagamentos								
Sim	80	53.3	32	36.8	37	75.5	149	52.1
Não	70	46.7	55	63.2	12	24.5	137	47.9
Tem o hábito de ir a praia								
Sim	88	58.7	23	26.4	11	22.4	122	42.7
Não	62	41.3	64	73.6	38	77.6	164	57.3
Vizinhança há criação de porcos								
Sim	7	4.7	10	11.5	11	22.0	28	9.8
Não	142	95.3	77	88.5	39	78.0	258	90.2
Trabalha com a criação de animais								
Sim	50	33.3	30	34.5	30	60.0	110	38.3
Não	100	66.7	57	65.5	20	40.0	177	61.7

\* Total varia conforme a disponibilidade do dado. DII = doença inflamatória intestinal; HIV = infecção pelo HIV; DCPF = doença crônica do parenquimatosa do fígado.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Com relação à preferência alimentar, a maior parte relatou ter o hábito de consumir frequentemente carne de boi (87%), carne de porco (62%) e peixe fresco (58%). Contudo, um menor número de participantes relatou também incluir em sua dieta embutidos (38%), mariscos (26%) e peixe enlatado (17%). Raros foram os participantes que consumiram ostra cozida (4%) ou ostra crua (1%) e apenas um participante referiu consumir carne de caça.



**Figura 4** - Distribuição da frequência relativa de consumo alimentar dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

Durante a revisão de prontuário dos portadores de HIV, observamos que a maioria possui monoinfecção pelo HIV 78%. Enquanto a coinfeção HIV/HBV foi de 9% e HIV/HTLV foi de 3%. Entre os participantes com coinfeção HIV/HBV, 66% foram reagentes para anti-HEV IgG. Não houve reação para anti-HEV IgM e IgG entre os participantes com coinfeção HIV/HTLV. O HIV-RNA estava detectável no soro de 27% e indetectável para 72% (dados não apresentados).

Os resultados laboratoriais estão descritos na Tabela 5. Os marcadores de função hepática, AST e ALT, estiveram normais na grande maioria dos participantes, 84% e 86%, respectivamente. A média de AST foi 23,1 UI/dl, enquanto, que ALT foi de 13,5 UI/dl, que representam valores abaixo da referência. Os níveis tanto de AST quanto ALT foram aumentados nos pacientes DCPF. A soroprevalência geral de anti-HEV IgG foi de 9,3% (IC 95% 6,2% - 13,2%). Não detectamos nenhum caso com anti-HEV IgM reagente ou HEV-RNA detectável (Tabela 5).

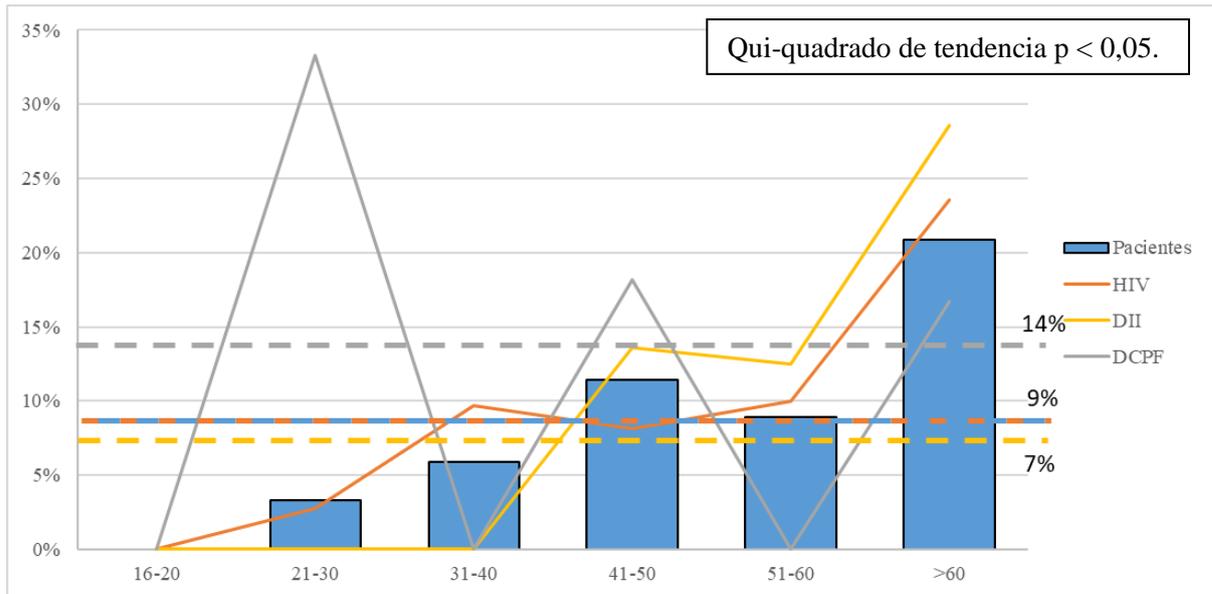
**Tabela 5** - Características laboratoriais dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF), HUPES, 2021-2022.

Características	HIV				DII				DCPF				Total			
	n*	%	média	SD	n*	%	média	SD	n*	%	média	SD	n*	%	média	SD
Total	153	100.0			87	100.0			50	100.0			290	100		
Perfil hepático																
AST (VR: 37 UI/dL)	152		30,4	29,6	86		25,2	11,1	50		53,9	46,3	288		23,1	19,2
≤ VR	134	88.2			80	93.0			29	58.0			243	84.4		
ALT (VR: 41 UI/dL)	153		24,6	14,3	87		22,8	15,6	50		31,7	28,6	290		13,5	10,0
≤ VR	138	90.2			77	88.5			35	70.0			250	86.2		
Sorologia HEV	153	100.0			86	100.0			50	100.0			290	100		
Anti-HEV IgG reagente	14	9.2			6	7.0			7	14.0			27	9.3		
Anti-HEV IgM reagente	0	0.0			0	0.0			0	0.0			0	0		
Diagnóstico molecular	153				87				50				290			
HEV-RNA detectável	0	0.0			0	0.0			0	0.0			0	0		

\* Total varia conforme a disponibilidade do dado. DII = doença inflamatória intestinal; HIV = infecção pelo HIV; DCPF = doença crônica do parenquimatosa do fígado.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

A distribuição da positividade do anti-HEV IgG dos participantes por faixa etária foi cumulativo com tendência de aumentar com a idade (Chi-quadrado de tendência  $p < 0,05$ ) (Figura 5). O grupo de pacientes DCPF aparentemente apresentou soroprevalência maior que a dos mais grupos, especialmente, quando comparamos com a soroprevalência nos pacientes com DII. Entretanto, isso pode ser explicado pela diferença na média etária entre os grupos (dados não apresentados).



**Figura 5** - Distribuição da positividade do anti-HEV IgG dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) por faixa etária, HUPES, 2021-2022.

**Fonte:** Elaborado pelo autor

A análise de risco para exposição ao HEV (soroprevalência do anti-HEV IgG) não revelou associação com preferência alimentar (dados não apresentados), apenas residir em vizinhança com criação de porcos (Tabela 6).

**Tabela 6** - Fatores associados à exposição ao HEV (soroprevalência do anti-HEV IgG) dos pacientes portadores de HIV, doença inflamatória intestinal (DII) e doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) por faixa etária, HUPES, 2021-2022.

Características	N	n	Prev.	RP	IC 95%	Valor p
Total	290	26	9.0%	-	-	-
	*					
Grupo de estudo						
HIV	153	14	9.2%	-	-	ns
DII	87	6	6.9%	-	-	
DCPF	50	7	14.0%	-	-	
Sexo						
Masculino	187	19	10.2%	1.31	0,59 - 2,88	ns
Feminino	103	8	7.8%	1		
Renda mensal						
<1 - 3 SMs	247	24	9.7%	1.30	0,41 - 4,10	ns
> 3 SMs	40	3	7.5%	1		
Natural no interior						
Sim	169	18	10.7%	1.43	0,67- 3,89	ns
Não	121	9	7.4%	1		
Escolaridade						
< 12 anos	84	12	14.3%	1.91	0,92 - 3,95	ns
≥ 12 anos	187	14	7.5%	1		
Sexo oral						
Sim	182	15	8.2%	0.63	0,31 - 1,29	ns
Não	92	12	13.0%	1		
Sexo anal						
Sim	144	14	9.7%	0.97	0,47 - 1,99	ns
Não	130	13	10.0%	1		
Sem acesso à rede de esgoto						
Sim	55	3	5.5%	0.51	0,16 - 1,64	ns
Não	226	24	10.6%	1		
Ja vivenciou enchentes						
Sim	80	8	10.0%	1.20	0,43 - 3,29	ns
Não	72	6	8.3%	1		
Hábito de ir a praia						
Sim	79	6	7.6%	0.69	0,25 - 1,90	ns
Não	73	8	11.0%	1		
Vizinhança há criação de porcos						
Sim	28	6	21.4%	2.63	1,16 - 5,97	0,05
Não	258	21	8.1%	1		
Trabalha/ou com a criação de animais						
Sim	110	12	10.9%	1.29	0,62 - 2,65	ns
Não	177	15	8.5%	1		
Come carne de porco						
Sim	254	26	10.2%	3.38	0,47 - 24,08	ns
Não	33	1	3.0%	1		
Come carne de caça						
Sim	163	18	11.0%	1.52	0,71 - 3,27	ns
Não	124	9	7.3%	1		

\* Total varia conforme a disponibilidade do dado.

Fonte: Elaborado pelo autor

## 6 DISCUSSÃO

Este trabalho foi planejado e desenvolvido para avaliar a prevalência de infecção do HEV em alguns grupos de pacientes imunocomprometidos atendidos no HUPES. Os grupos de pacientes escolhidos para esta investigação foram de portadores de HIV, pacientes com DII e pacientes com DCPF.

Um total de 290 pacientes aceitou participar do estudo e fizeram coleta de dados e de amostras para os exames sorológicos e moleculares. Quando analisamos o sexo dos participantes, observamos que a maioria (64%) foi do sexo masculino e, esta predominância de participantes do sexo masculino se deu para todos os grupos por motivos diferentes. Em portadores de HIV a predominância de participantes do sexo masculino foi ainda maior (71%). Esse achado corrobora com os dados epidemiológicos do país, onde os homens representam a maioria dos casos notificados (70%), e a razão de sexos atual é de 28 homens para cada dez mulheres diagnosticados com infecção pelo HIV no Brasil (FERREIRA et al., 2018a; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Em nosso estudo, observamos uma prevalência de anti-HEV IgG maior entre homens, 10,1% enquanto entre as mulheres a prevalência foi de 7,7% esse achado é corroborado com os encontrados em outros estudos semelhantes (BOONYAI et al., 2021). Dados epidemiológicos mostram que a epidemia de AIDS no mundo surgiu principalmente em homens que fazem sexo com homens, atualmente esse cenário está mudando, casais heterossexuais e mais mulheres estão se infectando com o HIV, outro dado interessante e alarmante é o crescimento de casos de novos diagnósticos de HIV em jovens, possivelmente atrelado a práticas sexuais de risco, como o sexo sem proteção (sem o uso de preservativo), e a maior alternância de parceiros sexuais (sexo casual).

A maioria dos participantes foi natural do interior (58%), muito embora atualmente a maior parte resida na RMS (72%), exceto os pacientes com DII. Os participantes DII foram recrutados durante o período de infusão de medicação do tratamento no polo de infusão que fica localizado no HUPES, e a maior parte deles não reside na RMS (63%). Esta situação reflete a disponibilidade ou ausência de alguns serviços para atendimento dos pacientes nos municípios de residências, provocando um fluxo “migratório” de pacientes para capital em busca dos serviços médicos de especialidades, tais como, infectologia, gastroenterologia e hepatologia (PAIM et al., 2011).

Entre os participantes com DCPF, observamos uma predominância do sexo masculino, 66%. A idade média dos participantes foi de 55 anos de idade. De acordo com a revisão dos prontuários médicos, a principal causa da cirrose nos participantes com DCPF foi a doença

alcoólica do fígado (DAF) (40%). No entanto, esse achado não foi confirmado pela literatura, em grande parte, porque DAF é subnotificado por pessoas e países devido a preocupações culturais (POHL; MOODLEY; DHANDA, 2021). O uso excessivo de álcool está relacionado à exaustão do sistema imune, levando o paciente a desenvolver mais complicações provocadas por agentes infecciosos, desenvolvendo quadros graves que não raramente chegam ao óbito (CHEEMERLA; BALAKRISHNAN, 2021; HAMID et al., 2002; POHL; MOODLEY; DHANDA, 2021).

O fato de a maioria dos participantes se autodeclararem pretos ou pardos (85%), corrobora com a distribuição por cor da pele descrita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) através da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD Contínua, 2021), em nível nacional e estratificando por grandes regiões, onde o nordeste do Brasil teve 63% de pardos e 11% pretos. Sobretudo quando nos referimos a aqueles que frequentam o SUS. Em relação a escolaridade, 48% dos participantes haviam declarado ter concluído o ensino médio, que no Brasil é considerada a educação básica obrigatória e, apenas 17% concluíram o ensino superior. Se considerarmos os dados do PNAD-Brasil-2019, o achado nessa amostra de participantes se confirma com o achado em 2019 quando 48,8% dos brasileiros haviam concluído a educação básica e 17,4% haviam concluído o ensino superior. O grupo com menor nível de educação foi o de participantes DCPF, onde apenas 26% concluíram a educação básica, ensino médio e 16% concluíram o ensino superior. É possível que esse dado esteja relacionado a dificuldade de acesso a educação, principalmente se observamos que a idade média desse grupo é de 55 anos de idade e 66% não são naturais de Salvador - BA, o que nos leva a pensar que podem ser pessoas de áreas de difícil acesso a educação, talvez da zona rural de municípios afastados de grandes centros urbanos com maior estrutura educacional e, se levarmos em consideração que o Brasil ainda é um país atrasado frente a outras potências a nível de educação, pois a maior parcela da população por viver com recursos financeiros limitados, priorizam o trabalho ao estudo. De acordo com dados do relatório (Competências e Empregos, Banco Mundial. 2018), o Brasil está atrás de países como México, Chile e Uruguai em nível de aprendizagem, apesar de maiores gastos com educação e altos níveis de matrícula na escola. Esses achados estão em concordância com os evidenciados por (SILVA et al., 2020), que demonstra que populações negras estão em condição de vulnerabilidade, pois tem mais dificuldade de acessar os serviços de saúde, seja por questões relacionadas a instrução/formação, seja por necessidade de trabalhar e não conseguir ter o atendimento a serviços básicos de saúde.

A infecção por HIV descrita desde a década de 70 provocou uma pandemia de AIDS. Com o advento dos antiretrovirais conhecidos com HAART, os portadores com HIV atualmente convivem com a infecção sem imunocomprometimento. Além disso, atualmente o sistema de saúde possui a política de diagnosticar precocemente os casos de infecção por HIV para iniciar o tratamento e assim, evitar complicações provocadas pela AIDS. Em nosso estudo, não identificamos imunossupressão dos portadores do HIV. Os participantes com DII tinham em sua maioria doença de Crohn (72,4%) e os demais tinham retocolite ulcerativa (27,7%), ambas doenças de cunho inflamatório, autoimune, e que durante o tratamento exige a necessidade de uso de drogas imunossupressoras para diminuir e controlar o processo inflamatório. Infelizmente não tivemos dados sobre o grau de imunossupressão dos participantes, mas sabemos que a grande maioria fez uso de esquemas imunossopressores (95,5%), sendo as mais utilizadas infliximabe e vedolizumabe (VAN ASSCHE et al., 2008). Devido a essa diminuição da capacidade da resposta imune, é possível que os pacientes com DII fiquem mais susceptíveis a infecções diversas, incluindo a infecção por HEV. A DCPF pode ter inúmeras etiologias, as hepatites virais também pode ser a causa, apesar de não termos encontrado infecção crônica neste grupo de participantes, outros estudos encontraram a presença de HEV-RNA e, não apenas associou a presença do RNA a descompensação e gravidade da doença, como também ao aumento do risco a mortalidade (CHOI et al., 2022; KUMAR ACHARYA et al., 2007).

A análise de riscos percutâneos dos participantes nos mostrou que apesar da maior parte dos participantes não ter recebido ao longo da vida doação de sangue (77%), entre os participantes DCPF uma parcela significativa (48%), chegando próximo da metade dos participantes DCPFs, declaram já terem recebido doação de sangue. Um estudo realizado no centro médico em Hamburg, Alemanha testou amostras de doadores de sangue e encontrou viremia de HEV-RNA por até 25 semanas (WESTHÖLTER et al., 2018a). Durante o estudo foram testadas amostras retrospectivamente para detectar a viremia e identificar os receptores dos hemoderivados, de 13 receptores que receberam doação com viremia de HEV-RNA, dois apresentaram viremia para HEV-RNA, sendo que um recebeu doação de plaquetas e outro recebeu doação de concentrado de hemácias.

Os fatores de risco envolvendo a transmissão parenteral do HEV são inúmeros. Por não haver no país, manuais específicos sobre a população em risco e a exposição ao HEV, e o fato de existir a possibilidade de infecção pela via parenteral, os fatores analisados foram baseados em fatores de risco já conhecidos para outras infecções, incluindo HCV, HBV e HIV. Estudos recentes encontraram uma soroprevalência de 50% para anti-HEV em centros de hemodiálise, porém não há dados publicados sobre transmissão nosocomial de HEV nesses ambientes

(JANAHI et al., 2020; PIRMORADI et al., 2022). Em nosso estudo, também não foi demonstrado associação entre ter feito hemodiálise e apresentar anticorpos anti-HEV.

Entre os grupos estudados, encontramos participantes que haviam recebido transplante. Os três participantes haviam recebido transplante de fígado, e nenhum deles apresentou anticorpos anti-HEV. No entanto, estudos em grupos de transplantados de órgãos sólidos e tecidos, apontam alta prevalência de HEV, e criam um alerta para o rastreamento dessa infecção, que pode muitas vezes levar o receptor do órgão ou tecido a desenvolver complicações associadas a infecção não diagnosticada do HEV (GRIGAS et al., 2021; MARION; KAMAR, 2020; MRZLJAK et al., 2020).

Alguns hábitos de vida poderiam ser associados a aumento de risco à infecção por HEV. Embora saibamos do risco envolvendo infecção por hepatites virais e outros agentes em usuários de drogas, não encontramos associação com esta via de transmissão. Dos participantes que informaram já ter usado drogas inaláveis com o compartilhamento de canudo, apenas 7% apresentaram anti-HEV IgG reagente. Um outro comportamento de risco é o sexo anal seguido de sexo oral. Entretanto, nosso modelo de questionário não foi adequado para estudar questões sobre comportamento sexual. Apenas perguntamos se as pessoas tinham hábito de fazer sexo anal ou oral. A prevalência de anti-HEV IgG não foi associada ao sexo anal, oral ou a ambos (NDUMBI et al., 2018).

Os riscos ambientais, principalmente os relacionados a acesso a saneamento básico são de alta relevância quando observamos que muitas pessoas ainda não têm acesso a rede de esgoto ligada ao sistema de tratamento de esgoto do município. Infelizmente o Brasil ainda carece de políticas públicas efetivas para mudanças reais no âmbito do saneamento básico. O novo Marco do Saneamento Básico, instituído pela Lei Federal nº 14.026/2020, atribuiu a meta de até o ano de 2033 ter coleta e tratamento de esgoto disponível em 90% dos lares brasileiros, isso está muito aquém da realidade do país, e das necessidades que são urgentes. Em nosso estudo, observamos que 20% dos participantes não possuem sistema de esgoto em seus domicílios, nestes casos, existe grande possibilidade de contaminação do solo e de águas fluviais, o que pode ajudar na disseminação de doenças associadas a ausência de saneamento básico, como por exemplo a leptospirose, parasitoses intestinais e hepatites virais, provocadas pelos vírus HAV e HEV (ABRAVANEL et al., 2013; KAMAR et al., 2012b; “L14026”, [s.d.]).

Outro comportamento observado, quanto ao risco de infecção por HEV, foi a criação de animais. É sabido que o HEV possui genótipos que são encontrados em animais (não humanos) e que também foram isolados em humanos, o que comprova a existência de uma transmissão zoonótica. Alguns animais já foram identificados como reservatórios do HEV e com potencial

risco de infecção em humanos, quer seja pelo contato com fluidos e dejetos desses animais, quer seja pelo consumo da carne. Um estudo conduzido por (TREAGUS et al., 2021) encontrou a presença do HEV-RNA em alimentos produzidos de carne de porcos. Outros estudos encontraram a presença do HEV-RNA em veados, javalis, aves e peixe, porém ainda não há relatos de caso de transmissão através desses animais (DE OLIVEIRA-FILHO et al., 2019; MENG, 2010; RUGGERI et al., 2013; TEI et al., 2003; WANG; MENG, 2021).

A soroprevalência do anti-HEV IgG no Brasil varia amplamente com a distribuição geográfica e em grupos selecionados. Em nosso estudo, a soroprevalência do anti-HEV IgG foi de 9,3% comparável à da população de candidatos à doação de sangue atendidos na Fundação HEMOBA em Salvador (*in press*). Por outro lado, um estudo conduzido no banco de sangue no estado do Pernambuco, encontrou uma prevalência de 0,9% de HEV entre candidatos a doação de sangue bem menor que a descrita aqui (CUNHA et al., 2022). Um outro estudo encontrou uma prevalência de 6,4% de HEV entre candidatos a doação de sangue no estado do Mato Grosso do Sul e associou o fato de habitantes das regiões sul e sudeste do Brasil ter o hábito de consumir maiores quantidades de carne suína, e nem sempre com o preparo adequado por (WEIS-TORRES et al., 2022). Outro ponto colocado pelo trabalho foi a grande quantidade de criadores de suínos, seja pequenas criações ou grandes rebanhos. O achado de alta prevalência na região sul do país também foi relatado e este foi associado a alto consumo de carne suína e grande quantidade de suinocultores na região, hábito menos frequente na região nordeste do Brasil (ZORZETTO et al., 2021). Aparentemente, o HEV tem uma circulação mais pronunciada na zona rural (VITRAL et al., 2014b). A análise de risco para exposição ao HEV não revelou associação com preferência alimentar, apenas residir em vizinhança com criação de porcos.

Não detectamos nenhum caso com anti-HEV IgM reagente e HEV-RNA detectável. Quando a doença é aguda é possível detectar tanto o anti-HEV IgM quanto o HEV-RNA. Em nosso estudo, não encontramos casos agudos, apenas pacientes com anti-HEV IgG reagente que demonstra exposição prévia. O anti-HEV IgG foi crescente com a idade que demonstra que a exposição ocorre ao longo da vida. Estes resultados foram semelhantes ao do estudo em candidatos à doação de sangue de Salvador. Todavia, um número considerável de imunocomprometidos relatou ter tido hepatite (cerca de 10%, dados não apresentados). O diagnóstico foi firmado para hepatite A, B e C que são testados amplamente em laboratórios de análises clínicas, mas nenhum soube informar se teve hepatite E. Infelizmente, o teste para hepatite E no Brasil é restrito a poucos casos, sempre motivado pelo interesse da pesquisa em centros de referência.

Em nosso estudo, a prevalência de anti-HEV IgG entre infectados pelo HIV também foi de 9%. Este resultado foi similar ao encontrado em São Paulo em portadores de HIV, onde foi encontrada uma prevalência de anti-HEV IgG de 10,7% (FERREIRA et al., 2018a). Uma coorte na Alemanha, com pacientes imunocomprometidos, encontrou uma soroprevalência de anti-HEV IgG de 15,7% e a prevalência de HEV-RNA foi de 0,15% (HARRITSHØJ et al., 2020). O estudo conduzido por (KAMAR et al., 2008b), demonstrou que a infecção crônica por HEV pode causar lesões no tecido hepático, com aproximadamente 10% dos casos evoluindo para cirrose dentro de 2 a 5 anos. A ausência do HEV-RNA sugere que os pacientes imunocomprometidos estudados não apresentam infecção crônica. Entretanto, outros grupos podem estar acometidos. O HEV tem sido estudado no contexto distúrbios neurológicos (DAMIRIS et al., 2022), sendo a manifestação extra-hepática mais amplamente descrita a SGB (DALTON et al., 2016; JHA et al., 2021; KAMAR et al., 2016).

Para maioria dos pacientes com algum grau de imunocomprometimento, qualquer infecção é vista como algo perigoso. A infecção por HEV nesta população é preocupante uma vez que, ainda não se sabe exatamente como o vírus pode se comportar, tampouco se conhece todas as manifestações associadas (DE OLIVEIRA; DOS SANTOS; PINTO, 2023; PISANO; MIRAZO; RE, 2020). O fato de ter a transmissão zoonótica, e o comportamento associado a condições sociais, como menor renda e escolaridade, podem ser riscos que levem o indivíduo a exposição ao HEV. Um estudo mais detalhado sobre HEV em áreas rurais poderia esclarecer como o HEV tem circulado em nosso meio.

## 7 CONCLUSÕES

A hepatite E é uma doença negligenciada no Brasil e o HEV não é rastreada nos bancos de sangue. Neste estudo, observamos que a exposição existe e que é cumulativa com a idade. Felizmente, nenhum paciente apresentou doença aguda ou mesmo infecção corrente pelo HEV. Porém, condições sanitárias e a falta de uma política de sangue podem comprometer a vida de pessoas que já sofrem com uma doença de base e estão imunocomprometidos. Apesar do pequeno número amostral, conviver em ambientes onde há criação de suínos e mesmo consumir carne de porco podem ser um risco que precisa ser mais bem explorado. Por fim, mais trabalhos precisam ser realizados para identificar aspectos epidemiológicos básicos sobre a transmissão de HEV em nosso meio e o real risco para pacientes imunocomprometidos.

## REFERÊNCIAS

- ABRAVANEL, F. et al. **Hepatitis E virus. medecine et maladies infectieuses**. Elsevier Masson, , 1 jul. 2013. . Acesso em: 18 set. 2020.
- ANAND, M. G. A. C. et al. Incidence of Hepatitis E Virus Infection in Recipients of Blood or Blood Products Transfusion. **Medical journal, Armed Forces India**, v. 66, n. 3, p. 204–207, 2010.
- ASPINALL, E. J. et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. **Eurosurveillance**, v. 22, n. 26, p. 30561, 29 jun. 2017.
- BI, H. et al. **Hepatitis e virus and blood transfusion safety: epidemiology and infection**. cambridge university press, 2020. disponível em: </pmc/articles/PMC7424600/?report=abstract>. Acesso em: 22 set. 2020.
- BLASCO-PERRIN, H. et al. Hepatitis E, the neglected one. **Liver International**, v. 36, n. November 2015, p. 130–134, 2016.
- BOONYAI, A. et al. Prevalence and clinical correlation of hepatitis E virus antibody in the patients' serum samples from a tertiary care hospital in Thailand during 2015–2018. **Virology Journal**, v. 18, n. 1, p. 1–11, 1 dez. 2021.
- BORTOLIERO, A. L. et al. Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 48, n. 2, p. 87–92, 2006.
- BRICKS, G. [UNIFESP]. Infecção pelo vírus da hepatite E em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C. 29 nov. 2017.
- CAO, D.; MENG, X.-J. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. **Emerging Microbes & Infections**, v. 1, n. 1, p. 1–10, jul. 2012.
- CHEEMERLA, S.; BALAKRISHNAN, M. Global epidemiology of chronic liver disease. **Clinical Liver Disease**, v. 17, n. 5, p. 365–370, 1 maio 2021.
- CHOI, J. W. et al. Acute hepatitis E virus superinfection increases mortality in patients with cirrhosis. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1–9, 1 dez. 2022.
- COMONT, T. et al. [Acute hepatitis E infection associated with Guillain-Barré syndrome in an immunocompetent patient]. **La Revue de medecine interne**, v. 35, n. 5, p. 333–336, 2014.
- CUNHA, G. G. et al. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 53, n. 4, p. 1995–2001, 1 dez. 2022.
- DALTON, H. R. et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 11, p. 698–709, 2008a.

DALTON, H. R. et al. Hepatitis E: an emerging infection in devel. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2008;8(11):698–709. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70255-](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70255-). **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 11, p. 698–709, 2008b.

DALTON, H. R. et al. Hepatitis E virus and neurological injury. **Nature reviews. Neurology**, v. 12, n. 2, p. 77–85, 1 fev. 2016.

DALTON, H. R.; IZOPET, J. **Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. Cold Spring Harbor perspectives in medicine**NLM (Medline), 1 nov. 2018. Disponível em: <<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>>. Acesso em: 19 set. 2020.

DAMIRIS, K. et al. Hepatitis E in immunocompromised individuals. **World journal of hepatology**, v. 14, n. 3, p. 482–494, 2022.

DAO THI, V. L. et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis e Virus Replication in Vitro and Results in an Additive Effect When Combined with Ribavirin. **Gastroenterology**, v. 150, n. 1, p. 82–85.e4, jan. 2016.

DE MATTOS, B. R. R. et al. Inflammatory bowel disease: An overview of immune mechanisms and biological treatments. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1–11, 3 ago. 2015.

DE OLIVEIRA, J. M.; DOS SANTOS, D. R. L.; PINTO, M. A. Hepatitis E Virus Research in Brazil: Looking Back and Forwards. **Viruses**, v. 15, n. 2, 16 fev. 2023.

DE OLIVEIRA-FILHO, E. F. et al. Evolutionary study of potentially zoonotic hepatitis E virus genotype 3 from swine in Northeast Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180585, 2019.

DEBING, Y. et al. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 1, p. 200–212, 1 jul. 2016.

DONALÍSIO, M. R. Editorial: Endemias e epidemias brasileiras - perspectivas da investigação científica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 3, p. 226–228, dez. 2002.

ECHEVARRÍA, J. M. et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: A review. **Journal of Medical Virology**, v. 85, n. 6, p. 1037–1045, jun. 2013.

FERREIRA, A. C. et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Archives of Virology**, v. 163, n. 1, p. 43–49, 30 jan. 2018a.

FERREIRA, A. C. et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Archives of Virology**, v. 163, n. 1, p. 43–49, 30 jan. 2018b.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. DA. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da preven. **Rev Bras Epidemiol**, v. 7, n. 4, p. 473–87, 2004.

FILIFE, R. et al. Hepatitis E in a Portuguese cohort of human immunodeficiency virus positive patients: High seroprevalence but no chronic infections. **Health Science Reports**, v. 5, n. 3, p. e624, 1 maio 2022.

GOTLIEB, N.; MORADPOUR, D.; SHOUVAL, D. Hepatitis A and E: differences and commonalities. **Journal of Hepatology**, v. 72, n. 3, p. 578–580, mar. 2020.

GRIGAS, J. et al. Molecular characterization and seroprevalence of hepatitis e virus in inflammatory bowel disease patients and solid organ transplant recipients. **Viruses**, v. 13, n. 4, p. 670, 1 abr. 2021.

GUPTA, P.; GOYAL, K.; SINGH, M. P. Hepatitis E virus, and zoonosis. **Hosts and Viruses**, v. 7, n. 4, 2020.

HAAGSMA, E. B. et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. **Liver Transplantation**, v. 16, n. 4, p. NA-NA, abr. 2010.

HALAC, U. et al. Cirrhosis due to chronic hepatitis e infection in a child post-bone marrow transplant. **Journal of Pediatrics**, v. 160, n. 5, 2012.

HAMID, S. S. et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. **Hepatology**, v. 36, n. 2, p. 474–478, 2002.

HARRITSHØJ, L. H. et al. Epidemiology of hepatitis E virus infection in a cohort of 4023 immunocompromised patients. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 91, p. 188–195, 1 fev. 2020.

HELDT, F. H. et al. Hepatitis E virus in surface water, sediments, and pork products marketed in southern Brazil. **Food and Environmental Virology**, v. 8, n. 3, p. 200–205, 1 set. 2016.

HERING, T. et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. **Journal of Medical Virology**, v. 86, n. 6, p. 948–953, jun. 2014.

HOFFMANN, P. et al. Hepatitis E seroprevalence in a German cohort of patients with inflammatory bowel diseases. **PloS one**, v. 15, n. 10, 1 out. 2020.

JANAHI, E. M. et al. Implications of hepatitis e virus in blood transfusions, hemodialysis, and solid organ transplants. **Medicina 2020, Vol. 56, Page 206**, v. 56, n. 5, p. 206, 25 abr. 2020.

JARDI, R. et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. **HIV Medicine**, v. 13, n. 6, p. 379–383, 1 jul. 2012.

JEMERŠIĆ, L. et al. Genetic diversity of hepatitis E virus (HEV) strains derived from humans, swine and wild boars in Croatia from 2010 to 2017. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, 19 mar. 2019.

JHA, A. K. et al. Neurological manifestations of hepatitis E virus infection: An overview. **World journal of gastroenterology**, v. 27, n. 18, p. 2090–2104, 14 maio 2021.

JOTHIKUMAR, N. et al. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. **Journal of Virological Methods**, v. 131, n. 1, p. 65–71, jan. 2006.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 8, p. 811–817, 21 fev. 2008a.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. **American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**, v. 8, n. 8, p. 1744–1748, ago. 2008b.

KAMAR, N. et al. Hepatitis e. **The Lancet**, v. 379, n. 9835, p. 2477–2488, 2012a.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E. **The Lancet**, v. 379, n. 9835, p. 2477–2488, jun. 2012b.

KAMAR, N. et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. **Liver International**, v. 36, n. 4, p. 467–472, 1 abr. 2016.

KHUROO, M. S.; KHUROO, M. S.; KHUROO, N. S. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 31, p. 7030–7045, 2016a.

KHUROO, M. S.; KHUROO, M. S.; KHUROO, N. S. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 31, p. 7030–7045, 21 ago. 2016b.

KOUNIS, I. et al. Hepatitis E virus infection in patients with chronic inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. **Pathogens 2023, Vol. 12, Page 332**, v. 12, n. 2, p. 332, 15 fev. 2023.

KUMAR ACHARYA, S. et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. **Journal of Hepatology**, v. 46, n. 3, p. 387–394, 1 mar. 2007.

KUMAR, S. et al. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. [s.d.].

**L14026.** Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/lei/l14026.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/l14026.htm)>. Acesso em: 25 mar. 2023.

LAPA, D.; CAPOBIANCHI, M. R.; GARBUGLIA, A. R. **Epidemiology of hepatitis E virus in European countries.** **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, 27 out. 2015. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/16/10/25711>>. Acesso em: 19 set. 2020.

LHOMME, S. et al. Clinical manifestations, pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infections. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

MADY BERTOLINI, P. **Detecção do vírus da hepatite e em fezes de suínos abatidos sob inspeção sanitária**. 2017. 86 f. il. Dissertação (Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista; Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2017.

MANKA, P. et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 10, p. 1836- 1842.e2, 1 out. 2015.

MARION, O.; KAMAR, N. Hepatitis E Infections in Transplants. Em: **Emerging Transplant Infections**. [s.l: s.n.]. p. 1–18.

MENG, X. J. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3–4, p. 256–265, jan. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**. Brasil: [s.n.].

MOSS DA SILVA, C. et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 86, p. 114–121, 1 set. 2019.

MRZLJAK, A. et al. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. **World Journal of Transplantation**, v. 10, n. 3, p. 47–63, 28 mar. 2020.

NAIR, V. P. et al. Endoplasmic reticulum stress induced synthesis of a novel viral factor mediates efficient replication of genotype-1 Hepatitis E Virus. **PLOS Pathogens**, v. 12, n. 4, p. e1005521, 1 abr. 2016.

NAVANEETHAN, U.; AL MOHAJER, M.; SHATA, M. T. Hepatitis E and pregnancy: Understanding the pathogenesis. **Liver International**, v. 28, n. 9, p. 1190–1199, 2008a.

NAVANEETHAN, U.; AL MOHAJER, M.; SHATA, M. T. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. **Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 28, n. 9, p. 1190–1199, 2008b.

NDUMBI, P. et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. **Eurosurveillance**, v. 23, n. 33, p. 1, 16 ago. 2018.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–1797, 21 maio 2011.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 535–539, 2017.

PÉRON, J. M. et al. Acute autochthonous hepatitis e in western patients with underlying chronic liver disease: A role for ribavirin? **Journal of Hepatology**, v. 54, n. 6, p. 1323–1324, 2011.

PIRMORADI, R. et al. Status of anti-HEV IgG and IgM antibodies among the hemodialysis patients in southwest region of Iran. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 14, n. 5, p. 759, 2022.

PISANO, M. B.; MIRAZO, S.; RE, V. E. Hepatitis E Virus Infection: Is It Really a Problem in Latin America? **Clinical Liver Disease**, v. 16, n. 3, p. 108, 1 set. 2020.

PISCHKE, S. et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. **Liver Transplantation**, v. 16, n. 1, p. 74–82, jan. 2010.

POHL, K.; MOODLEY, P.; DHANDA, A. D. Alcohol's Impact on the Gut and Liver. **Nutrients 2021, Vol. 13, Page 3170**, v. 13, n. 9, p. 3170, 11 set. 2021.

PURCELL, R. H.; EMERSON, S. U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. **Journal of Hepatology**, v. 48, n. 3, p. 494–503, mar. 2008.

PURDY, M. A. et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. **The Journal of general virology**, v. 98, n. 11, p. 2645–2646, 1 nov. 2017.

PURDY, M. A. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae 2022. **The Journal of general virology**, v. 103, n. 9, p. 001778, 1 set. 2022.

RISI, G. F.; TOMASCAK, V. **Prevention of infection in the immunocompromised host. American Journal of Infection Control** Mosby Inc., dez. 1998.

RIVEIRO-BARCIELA, M.; RODRÍGUEZ-FRÍAS, F.; BUTI, M. Hepatitis E virus: new faces of an old infection. **Annals of Hepatology**, v. 12, n. 6, p. 861–870, 15 nov. 2013.

ROSTAING, L. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. **Transplantation**, v. 59, n. 10, p. 1426–31, maio 1995.

RUGGERI, F. M. et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus in industrialized countries. **New Microbiologica**, v. 36, n. 4, p. 331–344, out. 2013.

SENOSIAIN, C. et al. Hepatitis E seroprevalence in inflammatory bowel disease. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 39, n. 3, p. 185–190, 1 mar. 2016.

SHALIMAR; ACHARYA, S. K. **Hepatitis E and Acute Liver Failure in Pregnancy. Journal of Clinical and Experimental Hepatology** Elsevier, 2013.

SILVA, N. N. DA et al. Access of the black population to health services: integrative review. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 73, n. 4, p. e20180834, 2020.

SMITH, D. B. et al. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). **The Journal of General Virology**, v. 101, n. 7, p. 692, 2020.

SOORYANARAIN, H.; MENG, X. J. **Swine hepatitis E virus: Cross-species infection, pork safety and chronic infection. Virus Research** Elsevier B.V., jul. 2020.

TEI, S. et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. **Lancet**, v. 362, n. 9381, p. 371–373, 2 ago. 2003.

TISSERA, G. et al. Hepatitis e virus infection in pregnant women, Argentina. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 368, 24 dez. 2020.

TREAGUS, S. et al. The Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus to Humans. **Food and Environmental Virology**, v. 1, p. 3, mar. 2021.

VAN ASSCHE, G. et al. Withdrawal of immunosuppression in crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. **Gastroenterology**, v. 134, n. 7, p. 1861–1868, 1 jun. 2008.

VITRAL, C. L. et al. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: A community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 23 ago. 2014a.

VITRAL, C. L. et al. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 458, 23 ago. 2014b.

WANG, B.; MENG, X. J. Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. **Current Opinion in Microbiology**, v. 59, p. 8–15, 1 fev. 2021.

WEIS-TORRES, S. M. DOS S. et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection among volunteer blood donors in Central Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 26, n. 2, 1 mar. 2022.

WESTHÖLTER, D. et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. **Journal of hepatology**, v. 69, n. 1, p. 36–42, 1 jul. 2018a.

WESTHÖLTER, D. et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 1, p. 36–42, 1 jul. 2018b.

WOO, P. C. Y. et al. **New hepatitis e virus genotype in bactrian camels, Xinjiang, China, 2013. Emerging Infectious Diseases** Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dez. 2016.

YADAV, K. K. et al. Ectopic expression of genotype 1 hepatitis e virus orf4 increases Genotype 3 HEV viral replication in cell culture. **Viruses 2021, Vol. 13, Page 75**, v. 13, n. 1, p. 75, 7 jan. 2021.

YIN, X.; LI, X.; FENG, Z. **Role of envelopment in the HEV life cycle. Viruses**, 18 ago. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27548201>>. Acesso em: 11 set. 2018

YRONDI, A. et al. The prevalence of hepatitis e in a patient cohort presenting with addictive injection behavior. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, 12 nov. 2019.

ZHENG, X. et al. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: Case report and literature review. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2018.

ZORZETTO, R. et al. Unusual high prevalence of antibodies to hepatitis E virus in South Brazil. **FEMS microbiology letters**, v. 368, n. 13, 1 jul. 2021.

## Apêndice A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

**Título do Projeto:** Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA

**Coordenador:** Dr Luciano Kalabric Silva

Você está sendo convidado a participar do estudo intitulado, "PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS EM SALVADOR-BA". O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de infecção pelo HEV em pacientes imunocomprometidos na cidade de Salvador-BA.

Para participar você deve (1) assinar duas vias deste termo de consentimento (uma via ficará com você e a outra com o pesquisador); (2) responder a um questionário com perguntas demográficas e epidemiológicas; e (3) autorizar a revisão de seu prontuário médico para conhecimento de resultados laboratoriais, tais como, ALT, AST, testes para HIV, CMV, EBV, Hepatite B e Hepatite C; (4) permitir a coleta de uma amostra de sangue para realização do teste do HEV-RNA que confirma infecção pelo HEV. Na ocasião desse procedimento, e só após a sua autorização, uma pequena quantidade do seu sangue (o equivalente a um tubo de 15 mililitros, que corresponde a aproximadamente uma colher de sopa) será coletado de uma veia de seu braço, através de uma seringa com agulha estéril descartável por equipe treinada e capacitada.

Os riscos desta pesquisa estão relacionados à coleta de amostras e dados. A coleta de sangue pode ocasionar pequena mancha roxa, reação ou dor local. A fim de proteger os participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais treinados da unidade de saúde. As entrevistas serão realizadas individualmente para evitar qualquer constrangimento e seus dados pessoais não serão identificados. A coleta de dados será realizada através de um dispositivo móvel (tablet) com senha para proteção dos dados. Com essa pesquisa pretendemos saber se você tem o vírus da hepatite E (HEV) circulante na corrente sanguínea. Os resultados têm como finalidade a pesquisa científica e não serão utilizados para fins de diagnóstico. Caso você queira uma cópia dos resultados dos exames, você poderá solicitar a qualquer tempo.

É importante destacar que seu nome e identificação serão mantidos em sigilo. Além disso, você é livre para recusar em participar do estudo ou dele retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer transtorno ou interrupção de seu atendimento médico. Você não será responsável por nenhuma despesa, incluindo o exame laboratorial realizado neste estudo. Você não receberá compensação financeira para participar do estudo. Caso você sofra algum tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, nós lhe prestaremos assistência imediata. Você tem direito a requerer indenização caso sofra qualquer tipo de dano decorrente de sua participação na pesquisa, nos termos da lei. Em caso de dúvidas, você poderá esclarecê-las entrando em contato com o pesquisador, Dr. Luciano Kalabric Silva, através dos contatos descritos ao final deste termo. Caso precise de outros



**Apêndice B - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)**

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

**Título do Projeto:** Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA

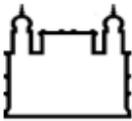
**Coordenador:** Dr Luciano Kalabric Silva

Você está sendo convidado a participar da pesquisa "PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS EM SALVADOR-BA". Seus responsáveis permitiram que você participe.

Queremos saber sobre a presença do vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos ou que usam/usaram drogas imunossupressoras durante o seu tratamento. Os jovens que irão participar dessa pesquisa têm entre 16 e 17 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita durante sua vinda ao serviço de saúde onde você é acompanhado/atendido. Para isso, você terá de responder a uma breve entrevista e também coletar uma pequena quantidade do seu sangue para o exame do HEV (o equivalente a um tubo de 15 mililitros, que corresponde a aproximadamente uma colher de sopa). O sangue será coletado de uma veia de seu braço, através de agulha adaptada a um tubo a vácuo por nossa equipe que bem treinada e capacitada. Este é um procedimento considerado seguro e não oferece risco, mas coisas ruins podem ocorrer, como o aparecimento de pequena mancha roxa (equimose), reação ou dor local. Caso aconteça algo errado, você e/ou seus responsáveis podem nos procurar pelos telefones que estão no final deste texto. Mas há coisas boas que podem acontecer também, como identificar se você teve contato com o HEV e, se está infectado atualmente.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em relatórios e trabalhos científicos, mas sem identificar os jovens que participaram.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

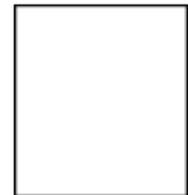
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

### Consentimento pós-informado

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa "Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA".

- ( ) Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.
- ( ) Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir que ninguém vai ficar com raiva de mim.
- ( ) Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.
- ( ) Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Salvador-BA, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



Nome do menor: \_\_\_\_\_

Assinatura do menor: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura de testemunhas: \_\_\_\_\_

#### Contatos:

Pesquisador responsável:  
Dr. Luciano Kalabric Silva  
Tel.: 71-3176-2354  
E-mail: luciano.kalabric@fiocruz.br  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz,  
FIOCRUZ-BA  
R. Waldemar Falcão, 121, Candeal – CEP  
40296-710, Salvador-BA

Pesquisador colaborador (HUPES e HSR):  
Dr. André Castro Lyra  
Tel.: 71-3283-8395  
E-mail: aclyra@live.com  
Serv. de Gastro-hepatologia  
Rua Augusto Viana s/nº, 1º andar. Canela - CEP  
40110-060, Salvador-BA

Comitê de Ética em Pesquisa Instituto Gonçalo Moniz (CEP-IGM):  
Dr. Carlos Gustavo Regis da Silva  
(Coordenador)  
Tel.: 71-3176-2285  
E-mail: cep.igm@fiocruz.br  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz,  
FIOCRUZ-BA  
R. Waldemar Falcão, 121, Candeal – CEP  
40296-710, Salvador-BA

Comitê de Ética em Pesquisa. Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos- UFBA (CEP-HUPES):  
Dr. Natanael Moura Teixeira de Jesus  
(Coordenador)  
Tel.: 71 -3283-8043  
E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br  
Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos- UFBA (CEP-HUPES)  
Rua Augusto Viana s/nº, 1º andar. Canela - CEP  
40110-060, Salvador-BA

## Apêndice C - Termo de Consentimento do Responsável (TCLE DO RESPONSÁVEL)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

**Título do Projeto:** Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA

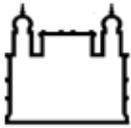
**Coordenador:** Dr Luciano Kalabric Silva

O seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo intitulado, "PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS EM SALVADOR-BA". O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de infecção pelo HEV em pacientes imunocomprometidos na cidade de Salvador-BA.

Para que seu filho(a) possa participar, você deve (1) assinar duas vias deste termo de consentimento (uma via ficará com você e a outra com o pesquisador); (2) autorizar que seu filho(a) responda a um questionário com perguntas demográficas e epidemiológicas; e (3) autorizar a revisão do prontuário médico do seu filho(a) para conhecimento de resultados laboratoriais, tais como, ALT, AST, testes para HIV, CMV, EBV, Hepatite B e Hepatite C; (4) permitir que seja feita a coleta de uma amostra de sangue em seu filho(a) para realização do teste do HEV-RNA que confirma infecção pelo HEV. Na ocasião desse procedimento, e só após a sua autorização, uma pequena quantidade do seu sangue (o equivalente a um tubo de 15 mililitros, que corresponde a aproximadamente uma colher de sopa) será coletado de uma veia do braço do seu filho(a), através de uma seringa com agulha estéril descartável por equipe treinada e capacitada.

Os riscos desta pesquisa estão relacionados à coleta de amostras e dados. A coleta de sangue pode ocasionar pequena mancha roxa (equimose), reação ou dor local. A fim de proteger os participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais treinados da unidade de saúde. As entrevistas serão realizadas individualmente para evitar qualquer constrangimento e os dados pessoais do seu filho(a) não serão identificados. A coleta de dados será realizada através de um dispositivo móvel (tablet) com senha para proteção dos dados. Com essa pesquisa pretendemos saber se seu filho(a) tem o vírus da hepatite E (HEV) circulante na corrente sanguínea. Os resultados têm como finalidade a pesquisa científica e não serão utilizados para fins de diagnóstico. Caso você queira uma cópia dos resultados dos exames do seu filho(a), você poderá solicitar a qualquer tempo.

É importante destacar que seu nome e identificação como também do seu filho(a) serão mantidos em sigilo. Além disso, você é livre para recusar a participação do filho(a) neste estudo ou dele retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer transtorno ou interrupção de seu atendimento médico. Você nem o seu filho(a) não serão responsáveis por nenhuma despesa, incluindo o exame laboratorial realizado neste estudo. Você e/ou seu filho(a) não receberão compensação financeira para participar do estudo. Caso seu filho(a) sofra algum tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, nós lhe prestaremos assistência imediata. Você e/ou seu filho(a) têm direito a requerer indenização caso sofra qualquer tipo de dano decorrente de sua participação na pesquisa, nos termos



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**
**Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**

da lei. Em caso de dúvidas, você e/ou seu filho(a) poderá esclarecê-las entrando em contato com o pesquisador, Dr. Luciano Kalabric Silva, através dos contatos descritos ao final deste termo. Caso precise de outros esclarecimentos poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética do Instituto Gonçalo Moniz (CEP-IGM), Fiocruz-BA, que aprovou o estudo. Os contatos do CEP também estão ao final deste termo.

Eu, \_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e concordo com participação do meu filho(a) na pesquisa.

<p>O senhor(a) permite o armazenamento da amostra do seu filho(a) após o fim do estudo para utilização em pesquisas futuras?          * Caso o Sr(a). permita o armazenamento, as amostras ficarão guardadas no Lab. de Patologia e Biologia Molecular/Fiocruz-BA e nós pediremos um novo consentimento para utilizar no novo estudo. Caso não consiga localizá-lo, o Comitê de Ética pode dispensar a necessidade de consentimento.          * Caso você não permita o armazenamento, as amostras do seu filho(a) serão descartadas ao final do estudo.</p>	<p>( ) Sim</p> <p>( ) Não</p>
--	-------------------------------

Salvador-BA, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura de testemunhas: \_\_\_\_\_

**Contatos:**

Pesquisador responsável:  
 Dr. Luciano Kalabric Silva  
 Tel.: 71-3176-2354  
 E-mail: luciano.kalabric@fiocruz.br  
 Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-BA  
 R. Waldemar Falcão, 121, Candeal – CEP 40296-710, Salvador-BA

Comitê de Ética em Pesquisa Instituto Gonçalo Moniz (CEP-IGM):  
 Dr. Carlos Gustavo Regis da Silva (Coordenador)  
 Tel.: 71-3176-2285  
 E-mail: cep.igm@fiocruz.br  
 Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-BA  
 R. Waldemar Falcão, 121, Candeal – CEP 40296-710, Salvador-BA

Pesquisador colaborador (HUPES e HSR):  
 Dr. André Castro Lyra  
 Tel.: 71-3283-8395  
 E-mail: aclyra@live.com  
 Serv. de Gastro-hepatologia  
 Rua Augusto Viana s/nº, 1º andar. Canela - CEP 40110-060, Salvador-BA

Comitê de Ética em Pesquisa. Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos- UFBA (CEP-HUPES):  
 Dr. Natanael Moura Teixeira de Jesus (Coordenador)  
 Tel.: 71 -3283-8043  
 E-mail: cep.hupes@ebserh.gov.br  
 Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos- UFBA (CEP-HUPES)  
 Rua Augusto Viana s/nº, 1º andar. Canela - CEP 40110-060, Salvador-BA

## Apêndice D - Questionário Demográfico e Epidemiológico

Confidencial

Resposta de Inquérito para estudo de Surto de Sarampo (2009) em pacientes hospitalizados em São Paulo SP, 2016

Page 1 of 2

### Identificação

ID do participante \_\_\_\_\_

ID do participante (Confirmação) \_\_\_\_\_

**REGISTRO**

Data da entrevista \_\_\_\_\_

Entrevistador

Daniela  Liam  Lúcia  Julia  Alessandra  Victoria  Fernanda  Gabriela

Mariana

Grupo estudado

Transplante fígado  Transplante rim  Transplante medula óssea  DI

EVULADOS  DCV  Síndrome de Guillain Barré

Unidade de atendimento

HUPES  HSLA  OMS

N. SAAE/ ou n. protocolo \_\_\_\_\_

Prescritor Cardão do SUS  Sim  Não

N. Cartão do SUS \_\_\_\_\_

[Sem "1" pontas ou outros separadores.]

**IDENTIFICAÇÃO**

Nome completo \_\_\_\_\_

Iniciais \_\_\_\_\_

Sexo  Masculino  Feminino

neither (do not know)  NS/NA

Data de nascimento \_\_\_\_\_

[Usar todos os dígitos, exceto as preposições (ex.: de, da, dos, ...)]

4/26/2023 12:04pm [projectcenter.org](https://projectcenter.org) **REDCap**

Confidencial

Page 2 of 2

Telefone \_\_\_\_\_

Nome da mãe \_\_\_\_\_

[Sem zeros, 1 se menor que 12 meses (1-145/NS/NA)]

Endereço residencial \_\_\_\_\_

[Rua, número e complemento]

Bairro \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_

Estado \_\_\_\_\_

CEP \_\_\_\_\_

[UF (duas letras)] \_\_\_\_\_

Telefone 1 \_\_\_\_\_

[DDD] 0000-0000 ou [DDD] 00000-0000

Telefone 2 \_\_\_\_\_

[DDD] 0000-0000 ou [DDD] 00000-0000

E-mail \_\_\_\_\_

**INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

Observação \_\_\_\_\_

4/26/2023 12:04pm [projectcenter.org](https://projectcenter.org) **REDCap**

Confidencial

Resúmenes de trabajo para el estudio de la Seguridad y Salud en el Trabajo en las actividades de construcción en Chile, 2018  
Página 1 de 2

## Demografía

ID de participante \_\_\_\_\_

Respondió a entrevista?  Sí  No

## DATOS DEMOGRÁFICOS

Código postal o región (obligatorio)

 Brno  París  Arica  Indígena  N/A

¿Cuál es su religión?

 Católica  Espiritista  Evangélica  Utrera  Protestante  Unitarista  Otras  
 No se practica ninguna religión  N/A

Educativa

 Asistencial / Fundamental I / Incompleta  Fundamental I / Completo / Fundamental II / Incompleta  
 Fundamental II / Completo / Medio Incompleto  Medio Completo / Superior Incompleto  
 Superior Completo

Estado civil

 Soltero  Casado/unión estable  Separado  Divorciado  Viudo  No sé qué responder  
 N/A

Nacionalidad

 Salvadoriá  Otra nacionalidad

Se otra nacionalidad, ¿qué?

Residió en otro municipio?

 Sí  No

¿Cuál? Informar municipio e UF

\_\_\_\_\_

¿Cuánto tiempo residió en este municipio (meses)?

[Se menor 1 año, 0 (zero)] \_\_\_\_\_

¿Cuál es tipo de área de residencia?

 Zona rural  Zona urbana  
 No se aplica

Confidencial

Página 2 de 2

Ejemplo

 Desempleado e procurando trabajo  Desempleado e no procurando trabajo  
 Aportador económico/Desempleado e incapaz de trabajar  N/A/N/A

Problema actual

[ENTREVISTADOR] ¿Puede ser esta profesión posible para la selección de empresas en Chile con?

 Sí  No  N/A

¿Cuál es sueldo familiar mensual?

(Escriba número Chile)

 Menos que 1 SM ( $< \$4.124,00$ )  De 1 a 1 SM ( $< \$4.124,00$ )  De 1 a 1,5 SM ( $< \$4.679,00$ )  
 De 1,5 a 2 SM ( $< \$5.692,00$ )  De 2 a 2,5 SM ( $< \$6.705,00$ )  De 2,5 a 3 SM ( $< \$7.718,00$ )  
 Más de 3 SM

¿Cuántos miembros viven en su casa (incluyendo a participantes)?

\_\_\_\_\_

94201203 12-04-19

project.medicare.org



94201203 12-04-19

project.medicare.org



Confidencial

Resumo de dados para o uso de segunda mão em pesquisas conduzidas em Surveyor EB 2216

Página 2 de 2

**Classificação Econômica Criterio Brasil 2021**

ID do participante \_\_\_\_\_

Participou do Inq. Criterio Brasil?  Sim  Não

---

**CITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (CCEB-ABEP, 2019)**

O Brasil é todo chefe de casa?  Sim  Não

Qual a escolaridade do chefe da família:

Analfabeto / Fundamental I incompleto  Fundamental I Completo / Fundamental II incompleto  
 Fundamental II Completo / Média incompleta  Média Completo / Superior incompleta  
 Superior Completo

---

**VARIÁVEIS NO DOMICÍLIO**

Banheiro  0  1  2  3  
 4 ou +

Empregados domésticos  0  1  2  3  
 4 ou +

Automóveis  0  1  2  3  
 4 ou +

Microcomputador  0  1  2  3  
 4 ou +

Lava louça  0  1  2 ou +

Geladeira  0  1  2  3 ou +

Fritadeira  0  1  2  3 ou +

Lava roupa  0  1  2  3 ou +

DVD ou Blu-ray  0  1  2  3  
 4 ou +

Micro-ondas  0  1  2 ou +

Máquina de lavar  0  1  2 ou +

Secadora roupa  0  1 ou +

4/20/2023 12:04pm

projectcenter.org



Confidencial

Página 2 de 2

**ACESSO SERVIÇOS PÚBLICOS**

Água Encanada

 Sim  Não

4/20/2023 12:04pm

projectcenter.org



Confidential

Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador BA (ID: 2124)

Page 1 of 1

## Hábitos de vida

ID do participante \_\_\_\_\_

### ALCOOLISMO

Você tem o hábito de consumir bebida alcoólica?

Sim  De vez em quando  Já tive  Não  NSAI

Qual a preferência?

Destilada (cachaça, vodka, tequila, whisky, gim etc...)  Fermentada (cerveja, vinho, espumante, saquê etc...)  Indiferente  NSAI

Com que frequência consome/consumiu?

1 vez por mês ou menos  2 a 4 vezes por mês  2 a 3 vezes por semana  4 ou + vezes por semana  NSAI

### USO DE DROGAS

Faça uso de drogas injetáveis?

Sim e fiz compartilhamento de seringa  Sim, mas nunca compartilhei seringa  Não  NSAI

Faça uso de drogas inaláveis?

Sim e com compartilhamento de canudinho  Sim, mas nunca compartilhou o canudinho  Não  NSAI

### COMPORTAMENTO SEXUAL

Já fez relações sexuais?  Sim  Não  NSAI

Já realizou sexo oral em algum momento de sua vida?  Sim  Não  NSAI

Já realizou sexo anal em algum momento de sua vida?  Sim  Não  NSAI

Quantos parceiros sexuais o Sr(a). teve no último ano? \_\_\_\_\_

Considerando suas relações sexuais no último ano, fez uso de preservativos/camisinha?

Nunca  Menos da metade das vezes  Metade das vezes  Mais da metade das vezes  Todas as vezes  NSAI

Confidencial

Frecuencia de consumo de alimentos para el virus de hepatitis E (HVE) en pacientes inmunocomprometidos en Venezuela ID: 2314  
Págs 1 de 2**Riscos específicos**

ID de participante \_\_\_\_\_

Você já teve um aborto espontâneo?  Sim  Não  NS/UA

Quantos episódios? \_\_\_\_\_

Foi vacinado contra hepatite A?  Sim  Não  NS/UA

Foi vacinado contra hepatite B?  Sim  Não  NS/UA

Já teve hepatite?  Sim  Não

Qual a causa?  HAV  HBV  HCV  HDV  HEV  Outras causas

Se outra, qual(is) \_\_\_\_\_

Já teve diagnóstico de hepatite aguda?  Sim  Não  NS/UA

Sabe informar se foi hepatite A?  Sim  Não  NS/UA

Qual a sua idade (anos) quando foi diagnosticado com hepatite A? \_\_\_\_\_

Tem histórico de hepatite A na família?  Sim  Não  NS/UA

Quem  Cônjuge  Mãe  Pai  Irmãos  Filhos  Outros  NS/UA

Sabe informar se foi hepatite E?  Sim  Não  NS/UA

Qual a sua idade (anos) quando foi diagnosticado com hepatite E? \_\_\_\_\_

Como o (s) (s), descreva a doença(s)  Astenúria  Colecistite  Exame de rotina  Agudamento de sintomas  Exame pré-operatório  NS/UA

Tem histórico de hepatite E na família?  Sim  Não  NS/UA

04/03/2023 12:02pm

projeto@redcap.org



Confidencial

Págs 2 de 2

Quem:  Cônjuge  Mãe  Pai  Irmãos  Filhos  Outros  NS/UA

Já viveceu encontros, fundações e aglomerações?  Sim  Não  NS/UA

Você tem o hábito de ir a praia?  Sim  Não  NS/UA

ENTREVISTADOR: INCLUI: NOSE CA, PUAU, MASCORO E [U] de alimentos, qual a praia favorita \_\_\_\_\_

**Frecuencia de consumo de alimentos (0 a 5) (Adaptado <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000500003>)**

	Nunca	Raramente	Mesual	Semanal	Diário
Carne de boi	<input type="radio"/>				
Carne de porco	<input type="radio"/>				
Peixe fresco	<input type="radio"/>				
Peixe enlatado	<input type="radio"/>				
Muricis	<input type="radio"/>				
Outra carne	<input type="radio"/>				
Embutidos (salichas, mortadela, galeto)	<input type="radio"/>				
Carne de cachaça	<input type="radio"/>				

Quais tipos de carne de cachaça você come/já comeu?  Truta  Mariposa (sanguiá, saral, garibá)

Porco do mato (caribá, javali, quinzadas etc.)  Sardinhas  Aves (galo, javali etc.)  Molasses  Melancia  Veados campeiros  NS/UA

Na sua vivência e rotina há criação de animais?  Sim  Não  NS/UA

Trabalha/trabalhou com criação de animais?  Sim  Não

**Que animais cria/trabalha**

	Sim	Não
Porco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frango	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Caprinos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bovinos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

04/03/2023 12:02pm

projeto@redcap.org



Confidencial

Resumo de dados para o formulário de pesquisa em pacientes imunocomprometidos em São Paulo de 2018  
Página 1 de 2

### Pacientes HIV/AIDS

ID do participante \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico \_\_\_\_\_

---

**CARGA VIRAL**

Data da quantificação (mais recente) \_\_\_\_\_

Carga viral detectável  Sim  Não

Carga viral (admissível)  Equivocal \_\_\_\_\_

Data da quantificação (mais recente) \_\_\_\_\_

Carga viral (mais recente)  Equivocal \_\_\_\_\_

Status da carga viral (mais recente)  Detectável  Indetectável

---

**TRATAMENTO**

Tratamento HAART  Sim  Não (por equívoco)

---

**IMUNIDADE**

Contagem de células CD4+  (células/mm<sup>3</sup>) \_\_\_\_\_

Contagem de células CD8+  (células/mm<sup>3</sup>) \_\_\_\_\_

Razão CD4+/CD8+ \_\_\_\_\_

Confidencial

Página 2 de 2

**CO-INFECÇÃO**

Diagnósticos prévios

HIV  HCV  HTLV III  Doença de Chagas  Sífilis  Outros

Se outros, quais? \_\_\_\_\_

Confidential

Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA (ID: 2124)

Page 1 of 3

**Pacientes DII**

ID do participante

\_\_\_\_\_

Doença de base DII

 Doença de Crohn    Retocolite ulcerativa    Não classificada

Idade no diagnóstico da doença de base

\_\_\_\_\_

Tempo de tratamento

[Meses] \_\_\_\_\_

Classificação da droga usada no tratamento do DII

 Aminosalicilatos    Imunobiológicos    Imunossupressoras

Droga usada no tratamento atual

\_\_\_\_\_

Possui dosagem sérica de infliximabe

 Sim    Não

Última dosagem sérica de infliximabe

\_\_\_\_\_

Possui score de Harvey Bradshaw

 Sim    Não

Score de Harvey Bradshaw

\_\_\_\_\_

**CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL [RCUI]**

1

\_\_\_\_\_

**CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL [DC]**

2

\_\_\_\_\_

**COLITE NÃO CLASSIFICADA**

Extensão da doença

 Colite extensa    Colite esquerda  
 Proctite

Idade ao diagnóstico

 < 17    17 a 40    > 40

Confidencial

Resposta de estudo pelo site de hepate E (201) em pacientes transplantaes em Situaao de DCP

Pgina 1 de 2

**Pacientes DCPF**

ID do participante \_\_\_\_\_

Paciente crnico (METAVIR F4)  Sim  NoEstgio de Fibrose (METAVIR)  F0  F1  F2  F3**CAUSA DA CIRROSE**

Causa da Cirrose

- Hepatite B  Hepatite C  NAFLD  Hepatite autoimune  Doena de Wilson  
 Hemocromatose  Criptogica  Colangite Biliar Primria  Doena alcolica do fgado (DAA)  
 Outros

Se outro, qual(is)? \_\_\_\_\_

**INTERNAAMENTO**

Data do internamento \_\_\_\_\_

Motivo do internamento

- Acute  PNL  Infecao urinria  Infecao pulmonar  Infecao de pele  Hemorragia  
 digestiva alta por Varizes de Espln/Estmago  Encefalopatia  Hepatite Alcolica  
 Carcinoma Hepatocelular  Distrnia renal  Outros

Se outro, especificar motivo: \_\_\_\_\_

**ESTADAMENTO DA DOENAA E RISCO DE MORTALIDADE**

Tem OLC? \_\_\_\_\_

 Sim  No

Child Pugh score \_\_\_\_\_

Child Pugh class \_\_\_\_\_

MELD/MELD-Na score \_\_\_\_\_

[Registrar MELD-Na, se possvel.]

Confidencial

Pgina 2 de 2

ACU \_\_\_\_\_

 No  ACU 1  ACU 2  ACU 3

ACU Score (24 h) \_\_\_\_\_

ACU Score (apds 7 dias) \_\_\_\_\_

**ESCORE DE HEPATITE ALCOOLICA**

Mudry score \_\_\_\_\_

[Ingridica num &gt; 11] \_\_\_\_\_

**NVEL DE CONSCINCIA**

Glasgow score \_\_\_\_\_

Confidencial

Presença de anticóps para vírus da hepatite B (HBV) em pacientes imunocomprometidos em São Paulo - 2014  
Página 1 of 2

## Resultados laboratoriais

ID do participante	_____
<b>BIOQUÍMICA</b>	
Análise de dosagem bioquímicas	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data da dosagem	_____
AST ou TGO (U/mL)	[R: < 37 U/mL]
ALT ou TGP (U/mL)	[R: < 41 U/mL]
<b>IMUNODIAGNÓSTICO</b>	
Análise sorológica do HIV	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data da sorologia para HIV	_____
HEVAb IgM Látex Nc - Branco (padrão)	[Critério de qualidade: Nc <= 0,100 após subtrair o branco. Caso contrário descartar.]
HEVAb IgG cat-vel (C.O.)	[Nc=0,03 + 0,10]
HEVAb IgG Látex da amostra (M) - Branco	[Critério de qualidade: R >= 0,300]
HEVAb IgG A / C.O.	_____
Sorologia HEVAb IgG	<input type="radio"/> Reagente (A / C.O. > 1) <input type="radio"/> Não reagente (A / C.O. < 1) <input type="radio"/> Indeterminado (A / C.O. = 0,9-1,1)
<input type="radio"/> Amostra indetectável	
HEVAb IgM Látex Nc - Branco (padrão)	[Critério de qualidade: Nc <= 0,100 após subtrair o branco. Caso contrário descartar.]

quest2023\_12.epim

projetoebv.org



Confidencial

Página 2 of 2

HEVAb IgM cat-vel (C.O.)	[Nc = 0,20]
HEVAb IgM Látex da amostra (M) - Branco	[Critério de qualidade: R >= 0,300]
HEVAb IgM A / C.O.	_____
Sorologia para anti-HIV IgM	<input type="radio"/> Reagente (A / C.O. > 1) <input type="radio"/> Não reagente (A / C.O. < 1) <input type="radio"/> Indeterminado (A / C.O. = 0,9-1,1)
<input type="radio"/> Amostra indetectável	
<b>DIAGNÓSTICO MOLECULAR COMERCIAL</b>	
Análise biologia molecular	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data do exame molecular	_____
Resultado qPCR Abnca	<input type="radio"/> Detectável <input type="radio"/> Indetectável <input type="radio"/> Inválida <input type="radio"/> Não realizado
Qi da amostra positiva	_____
Carga viral (U/mL)	[R=0,35x10 <sup>3</sup> U/7,5=11,3x10 <sup>3</sup> U/L]
Carga viral (U/mL)	[V estab. = 25x10 <sup>3</sup> / v amostra = 60k, ou 0,060x10 <sup>6</sup> U/mL]
Sequência do HIV	_____
Genótipo do HIV	<input type="radio"/> 01 <input type="radio"/> 02 <input type="radio"/> 03 <input type="radio"/> 04 <input type="radio"/> 05 <input type="radio"/> 06 <input type="radio"/> 07 <input type="radio"/> 08
Resultado PCR in house - One Step RT-PCR HIV-04/720 (LA Bona, 2014)	<input type="radio"/> Detectável <input type="radio"/> Indetectável <input type="radio"/> Não realizado
Resultado PCR in house - One Step RT-PCR HIV-04/71 (LA Bona, 2014)	<input type="radio"/> Detectável <input type="radio"/> Indetectável <input type="radio"/> Não realizado
Resultado qPCR in house - One Step RT-qPCR HIV-04/720 (Gribakumar et al., 2006)	<input type="radio"/> Detectável <input type="radio"/> Indetectável <input type="radio"/> Não realizado
HIV RNA	_____

quest2023\_12.epim

projetoebv.org



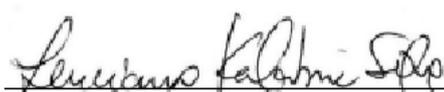
## Apêndice E – Declaração de anuência dos membros da equipe executora

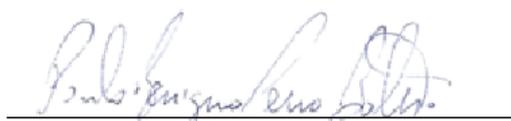
### DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DOS MEMBROS DA EQUIPE EXECUTORA

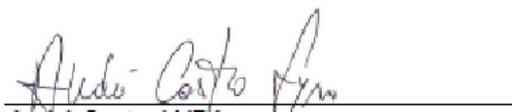
Salvador, 25 de setembro de 2020.

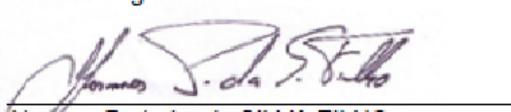
Prezado Dr. Luciano Kalabric Silva:

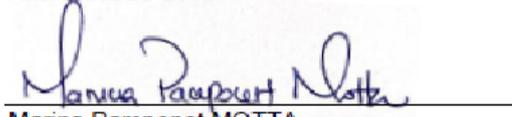
Declaro que estou ciente e de acordo com a realização do projeto "Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA", que tem o objetivo determinar a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA.

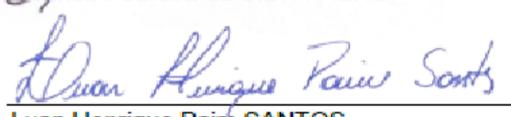
  
Luciano Kalabric SILVA

  
Paulo Benigno Pena BATISTA

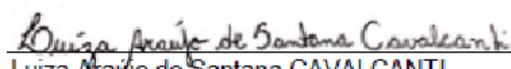
  
André Castro LYRA

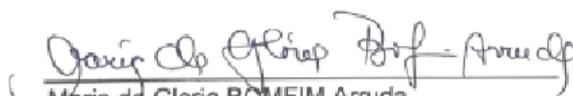
  
Hermes Pedreira da SILVA FILHO

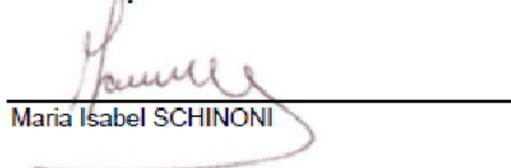
  
Marina Pamponet MOTTA

  
Luan Henrique Paim SANTOS

  
Carlos Roberto BRITES Alves

  
Luiza Araújo de Santana CAVALCANTI

  
Maria da Glória BOMFIM Arruda

  
Maria Isabel SCHINONI

É importante destacar que os participantes listados acima, na condição de membros da equipe executora do projeto, concordam na submissão da referida proposta para agências de fomento para financiamento da mesma, bem como, na publicação dos resultados advindos da pesquisa em revistas científicas avaliadas pelo sistema Qualis-CAPES ou afins.

## Apêndice F – Regulamento De Biorrepositório

### Regulamento para Biorrepositórios

(Segundo Portaria MS 2.201/2011, *biorrepositório* é uma coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais.)

#### Dados Gerais

<b>Projeto:</b> Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA
<b>Vigência:</b> Dois anos a partir da data de aprovação no CEP-IGM
<b>Instituição responsável/depositária:</b> FIOCRUZ-BA
<b>Pesquisador gestor:</b> Luciano Kalabric Silva
<b>Instituição proponente:</b> FIOCRUZ-BA
<b>Instituição co-participante*</b>  ( ) Não    ( X ) Sim Qual(is)? Complexo Hospital Prof. Edgar Santos (HUPES-UFBA) e HSR (Instituto D'Or)
<b>Participação estrangeira</b>  ( X ) Não    ( ) Sim Qual(is)?

#### Do armazenamento de amostras biológicas humanas

<b>AMOSTRA No. 1</b>
Tipo: Soro/Plasma
Número previsto: 500
Forma de acondicionamento/ armazenamento: A amostra de sangue coletada pelos serviços será centrifugada para separação do soro/plasma e aliqotada em dois tubos de criopreservação (1,5 mL). Estes serão congelados em freezer -20°C e transportados em gelo seco semanalmente à FIOCRUZ-BA. Uma vez na FIOCRUZ-BA, as aliqotas serão armazenadas em freezer -70°C até o uso. Cada aliqota não será descongelada mais de duas vezes.
Período do armazenamento: até o final do estudo.

#### Informações associadas às amostras

As amostras apresentam cadastro? ( ) Não (X) Sim - Anexar formulário padrão a este documento
--

<p>Em caso afirmativo, há dissociação completa dos dados do paciente?  <input type="checkbox"/> Sim    <input checked="" type="checkbox"/> Não</p>
<p>Têm acesso restrito?  <input type="checkbox"/> Não  <input checked="" type="checkbox"/> Sim. Como ocorre? Após a coleta e identificação da amostra, o material será encaminhado diretamente ao laboratório. Os dados pessoais dos participantes, bem como os resultados laboratoriais, serão lançados em um sistema de banco de dados protegido por senha e com acesso restrito. Os dados completos do participante somente serão acessíveis pelos membros da pesquisa.</p>

### Do Consentimento do paciente

<p>Apresenta Termo de Consentimento assinado pelo paciente/sujeito da pesquisa para armazenamento e utilização das amostras?  <input type="checkbox"/> Não  <input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p>Existe autorização para uso em pesquisas futuras? <input checked="" type="checkbox"/> Sim    <input type="checkbox"/> Não  Apresenta autorização para descarte do material? <input checked="" type="checkbox"/> Sim    <input type="checkbox"/> Não</p>
--

### Sobre o descarte das amostras biológicas humanas

<p>Ao final do projeto, qual será o destino das amostras biológicas humanas armazenadas?</p> <p><input type="checkbox"/> Previsão de transferência a outro biorrepositório  <input type="checkbox"/> Previsão de transferência para um biobanco  <input checked="" type="checkbox"/> Descarte das amostras, respeitando a legislação vigente  <input type="checkbox"/> Permanecer armazenado se em conformidade com as normas do CNS vigentes</p>
---

### Das responsabilidades (segurança, sigilo, conservação etc)

<p>Do coordenador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treinar a equipe de laboratório para manipular as amostras de forma segura;</li> <li>- Gerenciar a utilização das amostras;</li> <li>- Garantir a sigilo dos dados.</li> </ul>
<p>Da Instituição responsável/depositária:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prover a infraestrutura ideal para armazenamento, conservação e descarte das amostras.</li> </ul>

**Formulário de cadastro de amostras**

Confidencial

Projeto: "Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA"

**REGISTRO:**

Número de identificação \_\_\_\_\_

**DADOS DA COLETA**

Data da coleta \_\_\_\_\_

Local da coleta

HUPES-UFBA ( ) HSR ( )

Tipo de amostra soro/plasma

Armazenar em freezer -70°C

Número de aliquotas \_\_\_\_\_

(Mínimo recomendado: 2 (1 estoque + 1 de trabalho))

**ALÍQUOTA DE TRABALHO**

Local de armazenamento

(Freezer\_Proteína\_Fla\_Caixa (FsPsFxCx))

Volume estimado (uL) \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

Data do último uso \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

Número de descongelamentos \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

Volume residual (uL) \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

**ALÍQUOTA ESTOQUE**

Local de armazenamento

(Freezer\_Proteína\_Fla\_Caixa (FsPsFxCx))

Volume estimado (uL) \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

Data do último uso \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

Número de descongelamentos \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

Volume residual \_\_\_\_\_

(Manten atualizado)

## Apêndice G – Folder educativo

### PROJETO DE PESQUISA:

O objetivo deste estudo é determinar a prevalência da hepatite E em pacientes imunocomprometidos na cidade de Salvador-BA.

### POR QUE DEVO PARTICIPAR DESTE PROJETO?

Este estudo beneficiará diretamente os participantes da pesquisa na medida em que os resultados laboratoriais podem identificar uma infecção pelo vírus da hepatite E (HEV).

Os participantes que apresentarem o material genético do vírus da hepatite E (HEV-RNA) na amostra de sangue, serão encaminhados para acompanhamento e orientação no serviço médico especializado.

### COLETA DE DADOS:

Os participantes responderão a um questionário epidemiológico. Os dados serão codificados e desidentificados, não permitindo a identificação do indivíduo. Além disso, todos os dados serão armazenados em um computador, que ficará na FIOCRUZ-BA, com senha acessível apenas aos membros da equipe da pesquisa.

### COLETA DE AMOSTRA DE SORO:

Os candidatos inaptos pela triagem epidemiológica devem permitir a coleta de 10 mL de sangue total por punção venosa. A coleta de sangue é fundamental para a detecção do material genético do vírus. Após a coleta, uma alíquota de 5 mL de soro de cada participante será congelada em freezer -70°C até a sua utilização para pesquisa do HEV-RNA. A coleta será realizada nesse serviço de atendimento médico/hospitalar.

### Referências:

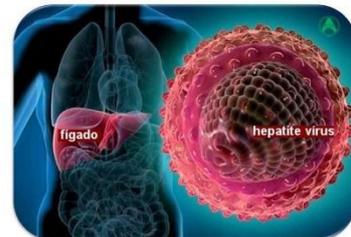
- FERREIRA, A. R. et al. Viral Hepatitis A, B, and C in children and adolescents. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 24, n. Supl 2, p. 46-60, 2014.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da preven. *Rev Bras Epidemiol*, v. 7, n. 4, p. 473-87, 2004
- PURCELL, R. H.; EMERSON, S. U. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology*, v. 48, n. 3, p. 494-503, mar. 2008b.

### Apoio:



## Hepatite E

Folder vinculado ao projeto "Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA"



### O QUE É HEPATITE?

A hepatite é a inflamação do fígado. Entre os principais agentes, estão os vírus (designados por letras A, B, C, D de delta, e E). As hepatites virais possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, porém podem apresentar perfil epidemiológico bastante diverso em função do modo de transmissão.



Fonte: Google Imagens

### HEPATITE E:

A hepatite E é causada pelos vírus HEV, a hepatite E torna-se indistinguível sem a realização de exames laboratoriais para detecção do RNA viral. A hepatite E pode se manifestar como uma doença assintomática, aguda autolimitada ou fulminante. Casos de hepatite E crônica foram observados em pacientes imunossuprimidos, gestantes e consumidores de carne de porco e de caça.

### SINTOMAS:

Náusea, febre baixa, falta de apetite, vômitos, mal-estar, fezes pálidas, urina escura e icterícia.

### TRANSMISSÃO:

A principal e mais comum via de transmissão da hepatite E é por via fecal-oral. Todavia, todos os vírus podem ser também transmitidos pelo sangue. A



### DIAGNÓSTICO/PREVENÇÃO:

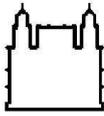
Pode ser clínico ou laboratorial, com exame de sangue e pesquisa de marcadores de infecção (anticorpos e RNA viral).

### TRATAMENTO:

Para a hepatite E, o tratamento constitui-se no repouso, durante a fase aguda. A dieta habitual deve ser balanceada: rica em proteínas e com baixo teor de gorduras. Não existem medicamentos específicos para tratar estas doenças. Se os sintomas agravarem procure seu médico e evite automedique. A hospitalização é necessária nos quadros acentuados de vômitos, coagulopatias graves, sinais de encefalopatia hepática e outras situações de risco.



## Anexo A – Carta de Anuência da Instituição Executora



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Oswaldo Cruz

Salvador, 24 de setembro de 2020.

**Título do projeto de pesquisa proposto: “PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS EM SALVADOR-BA”.**

**Coordenador (a): Dr. Luciano Kalabric**

**CHAMADA FAPESB No 02/2020 - PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS: Gestão Compartilhada em Saúde – PPSUS.**

### TERMO DE ANUÊNCIA

A Direção do Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz, Bahia concorda que o projeto intitulado: **“Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA”**, seja desenvolvido nesta instituição, nos termos da proposta apresentada e aprovada por esta Direção, utilizando as instalações, equipamentos, recursos e condições de trabalho disponíveis para sua execução e perfeito desenvolvimento do projeto.

Qualquer responsabilidade externa, inclusive eventual contrapartida a ser assumida pela FIOCRUZ ou assinatura de convênio deverá merecer análise especial da Direção do Instituto Gonçalo Moniz e não está incluída no presente termo.

Atenciosamente.

**Marilda de Souza Gonçalves**  
**Matricula: 6285170**  
**Diretora**  
**CPF: 183.851.845-20**

**Anexo B – Carta de apoio do HUPES-UFBA**

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS**

**25 de setembro de 2020**

**Assunto:** Termo de Compromisso da Instituição Parceira

O Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES/UFBA/EBSERH), inscrito no CNPJ sob número 15.126.437/0029-44, neste ato representado por seu superintendente Prof. Antônio Carlos Lemos, declara que se compromete a participar do projeto de pesquisa intitulado “Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA”, coordenado pelo pesquisador Dr. Luciano Kalabric, da FloCruz-Bahia. O pesquisador responsável no Complexo HUPES será o Professor André Lyra e a instituição disponibilizará as contrapartidas definidas na proposta para desenvolvimento do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Antônio Carlos Moreira Lemos', written over a horizontal line.

Nome: Prof. Antônio Carlos Moreira Lemos

Cargo: Superintendente do Complexo HUPES.

Rua Augusto Viana s/nº , Canela CEP - 40110-060  
Salvador/BA - [www.hupes.ebserh.gov.br](http://www.hupes.ebserh.gov.br)

## Anexo C– Comprovante de cadastro de acesso no SISGEN



Ministério do Meio Ambiente  
**CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**  
 SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

**Comprovante de Cadastro de Acesso**  
**Cadastro nº A9C101D**

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **A9C101D**  
 Usuário: **Fiocruz**  
 CPF/CNPJ: **33.781.055/0001-35**  
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**  
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

**Espécie**

**Hepatitis E virus**

Título da Atividade: **Prevalência de infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pacientes imunocomprometidos em Salvador-BA**

**Equipe**

**Luciano Kalabric Silva** **Fiocruz**

Data do Cadastro: **23/09/2020 23:18:22**  
 Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético  
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **23:18** de **23/09/2020**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO  
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO  
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL  
 ASSOCIADO - SISGEN