



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PREVALÊNCIA DOS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E VÍRUS DA HEPATITE E
(HEV) EM CANDIDATOS A DOAÇÃO DE SANGUE EM SALVADOR-BA**

DANIELA SANTANA MENDES

Salvador – BA

2023

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

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

**PREVALÊNCIA DOS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E VÍRUS DA HEPATITE E
(HEV) EM CANDIDATOS A DOAÇÃO DE SANGUE EM SALVADOR-BA**

DANIELA SANTANA MENDES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do título de Mestra.

Orientador: Luciano Kalabric Silva

Salvador – Bahia

2023

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

M538p Mendes, Daniela Santana.

Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e vírus da hepatite E (HEV) em candidatos a doação de sangue em Salvador-BA/
Daniela Santana Mendes. _ Salvador, 2023.

71 f.: il.: 30 cm

Orientador: Luciano Kalabric Silva

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

1. Hepatite E. 2. Soroprevalência. 3. Fibromialgia. 4. Doadores de sangue. I. Título.

CDU 616.36-002


“PREVALÊNCIA DOS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS A DOAÇÃO DE SANGUE EM SALVADOR-BA”.

DANIELA SANTANA MENDES


FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 07 de março de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA

 Documento assinado digitalmente
MICHELE SOARES GOMES GOUVEA
Data: 13/03/2023 17:00:20-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Dra. Michele Soares Gomes Gouvêa
Pesquisadora
USP

 Documento assinado digitalmente
FERNANDO LUIZ VIEIRA DE ARAUJO
Data: 20/07/2023 21:03:50-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dr. Fernando Luiz Vieira de Araújo
Diretor Geral
HEMOBA

 Documento assinado digitalmente
ISADORA CRISTINA DE SIQUEIRA
Data: 07/03/2023 16:54:07-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Dra. Isadora Cristina de Siqueira
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ/BA

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, em primeiro lugar, a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada e me concedeu essa bênção.

Agradeço, também, ao meu esposo, Alberto Lacerda, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades.

Agradeço aos meus filhos, Kauã, Nicolle e Sarah ,que iluminaram de maneira especial os meus pensamentos me levando a buscar mais conhecimentos.

Agradeço de forma grandiosa à minha mãe, Maria Jussara, que me apoiou em toda essa jornada e a quem eu agradeço, todas as noites, a minha existência.

À minha família e amigos que me apoiaram nessa jornada.

Ao professor Luciano Kalabric Silva pelo convívio, pelo apoio, pela compreensão, pela amizade e pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste artigo.

À toda a coordenação do curso.

À todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica.

À todos os nossos colaboradores que contribuíram de forma tão importante para a elaboração do nosso trabalho.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

“Mas aqueles que esperam no Senhor renovam as suas forças. Voam alto como águias; correm e não ficam exaustos, andam e não se cansam”.

(Isaías 40:31)

MENDES, Daniela Santana. **Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e vírus da hepatite E (HEV) em candidatos a doação de sangue em Salvador-BA.** 2023. 71 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

RESUMO

Introdução: A hepatite A e E são doenças indistinguíveis clinicamente, e a falta de testes para diagnóstico do HEV em nível de laboratório de saúde pública torna esta doença praticamente desconhecida. **Objetivo:** Determinar a soroprevalência de anti-HAV IgG e anti-HEV IgM/IgG entre candidatos a doação de sangue na cidade de Salvador-BA. **Materiais e Métodos:** O desenho do estudo é de corte transversal. Os candidatos à doação de sangue foram recrutados na Fundação HEMOBA, de ambos os sexos, com idade entre 16 e 69 anos. Foram incluídos no estudo todos os candidatos, aptos e inaptos para a doação de sangue pela triagem. Os dados foram obtidos através de entrevistas e uma amostra de sangue foi coletada para a pesquisa dos anticorpos anti-HAV IgG (ARCHITECT/ABBOT) e anti-HEV IgG e IgM ELISA (Wantai) e dosagem das transaminases séricas AST e ALT (Wiener Lab). Os dados foram analisados utilizando o software EpiInfo (CDC, v. 7.2.3.1). **Resultados:** Participaram do estudo cerca de 466 candidatos à doação de sangue, de ambos os sexos, com idade variando entre 16 e 69 anos na HEMOBA, sendo 387 aptos e 79 inaptos à doação de sangue (taxa de inaptidão de 17%). A maioria dos participantes foi do sexo masculino (52%), com cor da pele pretos ou parda (84%) e o nível de escolaridade médio completo ou superior (90%). Poucos candidatos revelam que receberam doação de sangue (1%). Entretanto, os participantes possuem outros riscos percutâneos: uso de seringas não descartáveis (5%), piercing (18%) e tatuagem (37%). A grande maioria revelou ser etilista (65%), ter vida sexual ativa (95%), com o hábito de realizar tanto sexo oral (87%) quanto anal (45%), e o uso de preservativo foi irregular ou nunca (74%). A grande maioria dos participantes que realizaram exames bioquímicos para dosagem das transaminases hepáticas AST (95%) e ALT (97%) apresentara-se dentro dos valores de referência. A soroprevalência do anti-HAV IgG foi estimada entre os participantes não vacinados contra HAV em 53% (185/351; IC%: 47% - 58%); a soroprevalência do anti-HEV IgG em 7% (33/464; IC 95%: 5 - 10%) e nenhuma amostra foi detectada com anti-HEV IgM. Na análise univariada, residir no interior, não possuir rede de esgoto, já ter vivenciado enchente e, sobretudo, trabalhar com criação de animais representaram risco para exposição ao HAV. Na análise multivariada, apenas idade (dado não apresentado) e criação de animais mantiveram-se associados. Comer peixe fresco frequentemente também apresentou risco de exposição ao HAV ($p = 0,04$). Em relação à exposição ao HEV, renda familiar mensal menor que 3 salários-mínimos, viver no interior e comer carne de caça apresentaram RP maior que 2,00, mas sem significância. Na análise multivariada, apenas idade (dado não apresentado) e baixa renda mantiveram-se associados. **Conclusão:** A carga da hepatite A foi maior que da hepatite E mesmo havendo vacina contra HAV disponível. Um estudo mais robusto poderia identificar os riscos de infecção.

Palavras-chave: Hepatite E. Soroprevalência. Doadores de sangue.

MENDES, Daniela Santana. **Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and hepatitis E virus (HEV) in candidates for blood donation in Salvador-BA.** 2023. 71 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis A and E are clinically indistinguishable diseases, and the lack of tests for diagnosing HEV at the public health laboratory level makes this disease virtually unknown. **Objective:** To determine the seroprevalence of anti-HAV IgG and anti-HEV IgM/IgG among candidates for blood donation in the city of Salvador-BA. **Materials and Methods:** The study design is cross-sectional. Candidates for blood donation were recruited from the HEMOBA Foundation, of both sexes, aged between 16 and 69 years. All eligible and unfit candidates for blood donation were included in the study. Data were obtained through interviews and a blood sample was collected for anti-HAV IgG (ARCHITECT/ABBOT) and anti-HEV IgG and IgM (Wantai) and serum AST and ALT transaminases (Wiener Lab) tests. Data were analyzed using EpiInfo software (CDC, v. 7.2.3.1). **Results:** About 466 candidates for blood donation, of both genders, aged between 16 and 67 years old at HEMOBA, participated in the study, with 387 eligible and 79 unfit for blood donation (17% failure rate). Most participants were male (52%), with black or brown skin color (84%) and complete high school education or higher (90%). Few candidates reveal that they have received blood donations (1%). However, participants have other percutaneous risks: use of non-disposable syringes (5%), piercing (18%) and tattooing (37%). The vast majority revealed to be an alcoholic (65%), to have an active sex life (95%), with the habit of performing both oral (87%) and anal sex (45%), and the use of condoms was irregular or never (74 %). Most participants who underwent biochemical tests for measurement of liver transaminases AST (95%) and ALT (97%) were within the reference values. Anti-HAV IgG seroprevalence was estimated among unvaccinated HAV participants at 53% (185/351; %CI: 47% - 58%); the seroprevalence of anti-HEV IgG in 7% (33/464; 95% CI: 5 - 10%) and no sample was detected with anti-HEV IgM. In the univariate analysis, living in the interior, not having a sewage system, having already experienced a flood and, above all, working with animal husbandry represented a risk for exposure to HAV. In the multivariate analysis, only age (data not shown) and animal husbandry remained associated. Eating fresh fish frequently also presented a risk of exposure to HAV ($p = 0.04$). Regarding exposure to HEV, monthly family income less than 3 minimum wages, living in the interior and eating game meat presented PR greater than 2.00, but without significance. In the multivariate analysis, only age (data not shown) and low income remained associated. **Conclusion:** The burden of hepatitis A was higher than that of hepatitis E even though the vaccine against HAV is available. A more robust study could identify the risks of infection.

Keywords: Hepatitis E. Seroprevalence. Blood donors.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Esquema do RNA do vírus da hepatite A, mostrando as principais proteínas por ele codificadas. 13
- Figura 2** Esquema da organização genômica do HEV. 14
- Figura 3** Distribuição da frequência relativa de consumo alimentar entre os candidatos à doação de sangue, HEMOBA, 2021-22. 34
- Figura 4** (A) Teste sorológico automatizado para detecção do anti-HAV IgG e (B) manual pelo método de ELISA para detecção dos anticorpos anti-HEV do tipo IgG e IgM, LACTFAR-UFBA. 35
- Figura 5** Mapa e placas com os resultados iniciais da detecção dos anticorpos anti-HEV IgG (esquerda) e IgM (direita). 35
- Figura 6** Distribuição da positividade do anti-HAV IgG em candidatos a doação de sangue por faixa etária, HEMOBA. 37
- Figura 7** Distribuição da positividade do anti-HEV IgG em candidatos a doação de sangue por faixa etária, HEMOBA. 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sócio-demográficas dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-2022.	30
Tabela 2	Riscos percutâneos dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-2022.	31
Tabela 3	Hábitos de vida dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-2022.	32
Tabela 4	Riscos ambientais e de higiene dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-2022.	33
Tabela 5	Características laboratoriais dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-2022.	36
Tabela 6	Fatores de riscos para exposição ao HEV (Soroprevalência anti-HAV IgG).	38
Tabela 7	Risco alimentar para exposição ao HEV (Soroprevalência do anti-HEV IgG).	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT ou TGP	Alanina aminotransferase ou Transaminase pirúvica
Anti-HAV	Anticorpos para detecção do vírus da hepatite A
Anti-HEV	Anticorpos para detecção do vírus da hepatite E
AST ou TGO	Aspartato aminotransferase ou Transaminase oxalacética
CV	Cobertura vacinal
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRSAI	Doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês, Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
HAI	Hepatite autoimune
HAV	Vírus da hepatite A
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HDV	Vírus da hepatite Delta
HEMOBA	Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia.
HEV	Vírus da hepatite E
HGE	Hospital Geral do Estado
HSH	Homens que fazem sexo com outros homens
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IGM	Instituto Gonçalo Moniz.
ISTs	Infecções sexualmente transmissíveis
Kb	Quilobase
KDa	Peso molecular expresso em Daltons (DA) ou kilo dalton (KDa)
LACTFAR	Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia
LAMP	Amplificação isotérmica mediada por <i>loop</i> (do inglês, <i>loop-mediated isothermal amplification</i>)
LPBM	Laboratório de patologia e biologia molecular.
NATs	Teste de ácido nucléico (do inglês, <i>nucleic acid tests</i>)
ORF	Fase de leitura aberta (do inglês, <i>open reading frame</i>)
PCR	Reação em cadeia da polimerase (do inglês, <i>polymerase chain reaction</i>)
RBV	Ribavirina

REDCap	Captura eletrônica de dados de pesquisa (do inglês, <i>Research Eletronic Data Capture</i>)
RNA	Ácido Ribonucleico
RP	Razão de prevalência
SOF	Sofosbuvir
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TT	Transmissão transfusional
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UTR	Região não traduzida (do inglês, <i>untransled region</i>)
VP	Proteína viral
VPg	Proteína viral ligada ao genoma (do inglês, <i>viral protein genome-linked</i>)
UE	União Européia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	OS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E E (HEV)	17
2.2	HEPATITE A/E	19
2.2.1	Sintomas e Tratamento	19
2.2.2	Diagnóstico laboratorial	21
2.2.3	Epidemiologia	22
2.2.4	Peculiaridades das hepatites A/E	25
2.3	DOAÇÃO DE SANGUE	26
3	HIPÓTESES	29
3.1	OBJETIVO GERAL	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	DESENHO DO ESTUDO	30
4.2	LOCAL DO ESTUDO	30
4.3	PARTICIPANTES 30	30
4.3.1	Cálculo do tamanho da amostral	31
4.4	COLETA DE DADOS E ENTREVISTA	31
4.5	COLETA DE AMOSTRAS E EXAMES	31
4.6	DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO	32
4.7	ANÁLISE DOS DADOS	32
5	RESULTADOS	33
6	DISCUSSÃO	45
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICES	62
	ANEXO	71

1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

A hepatite é a inflamação dos hepatócitos resultando em danos hepáticos (SAYED, 2023). As causas da hepatite podem envolver a contaminação com vírus, bactérias ou parasitas, sendo que no Brasil os vírus das hepatites são os maiores responsáveis pelas hepatites. As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos (designados por letras A, B, C, D de delta, e E), de distribuição universal, que têm em comum o hepatotropismo (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Constituem-se num grande problema de saúde que vem afetando o mundo todo e está associada à altas taxas de mortalidade (LEONI et al., 2022).

As hepatites virais possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução. As hepatites virais podem ser classificadas de acordo com: sua capacidade (ou incapacidade) de causar infecções crônicas e a possibilidade de provocar comprometimento sistêmico grave; e sua via de transmissão principal, em fecal-oral, causada pelos vírus da hepatite A (HAV) e hepatite E (HEV), e parenteral ou infecciosa, cujos agentes são os vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e hepatite Delta (HDV); (KRAMVIS; KEW, 2007; SAYED, 2023; THURSZ; FONTANET, 2014).

A hepatite A e E são indistinguíveis clinicamente sem a realização de exames laboratoriais. Tanto a hepatite A quanto a hepatite E causam uma infecção aguda autolimitada, que variam em gravidade leve a fulminante. Entretanto, o HEV, mas não o HAV, pode evoluir para infecções crônicas e extra-hepáticas em pacientes imunossuprimidos como exemplo receptores de transplantes de órgãos (SAYED, 2023). Além disso, o HEV pode ser particularmente virulento e grave na gravidez com uma alta morbidade e mortalidade tanto maternas quanto fetal em comparação a mulheres não grávidas (JIN et al., 2016; SEIFOLESLAMI, 2018). Há razões desconhecidas que sugerem que as infecções por HEV em mulheres grávidas, principalmente no terceiro trimestre, possui uma alta potencial de desenvolver insuficiência hepática fulminante (30%) nas gestantes infectadas. Além disso é comum a transmissão de HEV da mãe grávida para o feto, desenvolvendo aborto (PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017) e outras complicações como exemplo: parto prematuro (50%), ruptura pré-parto de membranas (10%), e hemorragia pós-parto (13,6-30%) (BERGLØV; HALLAGER; WEIS, 2019). A mortalidade da hepatite A é aproximadamente a mesma em casos de mulheres gestantes ou não gestantes (PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017).

As infecções pelo HAV e HEV são comuns em países subdesenvolvidos com condições sanitárias e de higiene precárias. A hepatite E é hiperendêmica em muitos países na Ásia e África, e, recentemente, tem sido considerado comum em países desenvolvidos (DALTON et al., 2015). No Brasil, a prevalência global do HAV pode chegar a 48%, enquanto o HEV é menos frequente podendo variar de 1% a 15%. Em ambos os casos, tendem a aumentar com a idade e sua distribuição varia conforme a área geográfica e o período do estudo (BORTOLIERO et al., 2006; PASSOS-CASTILHO et al., 2017a; PEREIRA et al., 2021). A OMS estimou que em 2015 e 2016, a mortalidade por hepatite E e A foram de 3,3% e 0,5% entre as hepatites virais, respectivamente (WHO, 2022a, 2022b).

Os vírus de transmissão parenteral são pesquisados regularmente em candidatos à doação de sangue ou em ambientes ambulatoriais, enquanto o HAV e HEV, raramente, são diagnosticados e suas prevalências são subestimadas. Apesar do HEV ser transmitido preferencialmente através da via entérica, alguns estudos vêm mostrando que o HEV também pode ser transmitido por transfusão (TT)-HEV. Desde 2004, tem havido um crescente reconhecimento do risco TT-HEV em vários países, porém sua verdadeira frequência é subestimada porque geralmente o indivíduo infectado é assintomático e o teste de doadores de sangue é infrequente (CHEUNG et al., 2022). Em um estudo no sudeste da Inglaterra, 1 em cada 2.848 doadores apresentaram viremia no momento da doação (HEWITT et al., 2014a). Por outro lado, relatos de surtos de hepatite A pôr transmissão sexual entre adolescentes e adultos jovens, principalmente, entre homens que fazem sexo com homens (HSH), tem ocorrido nos últimos anos no Brasil e no mundo (ALVENTOSA MATEU; URQUIJO PONCE; DIAGO MADRID, 2018; NDUMBI et al., 2016).

O objetivo deste estudo foi avaliar a soroprevalência de anticorpos anti-HAV IgG e anti-HEV dos tipos IgG e IgM em Salvador-BA em candidatos à doação de sangue. Apesar da população alvo deste estudo não representar a população em geral, a determinação destes marcadores evidenciou a carga das doenças em nossa cidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E HEPATITE E (HEV)

Os HAV e HEV são pequenos, esféricos, não envelopados, que contêm genomas de RNA de fita única, simples, de polaridade positiva, de aproximadamente 7,5 Kb e 7,2 Kb, respectivamente. Pertencem a grupos taxonômicos bem distintos: o HAV está classificado no gênero *Hepatovirus*, dentro da grande família *Picornaviridae* e o HEV está classificado no gênero como *Paslahepevirus* dentro da família *Hepeviridae* (PURDY et al., 2017).

A Figura 1 descreve o HAV-RNA. O HAV-RNA está associado covalentemente à uma pequena proteína viral ligada ao genoma (VPg) na região 5' não traduzida (5'UTR), tendo papel importante na iniciação da transcrição (forma o sítio de entrada do ribossomal). A fita de RNA segue com uma região codificadora única (ORF) e a 3'UTR terminal (PEREIRA; GONÇALVES, 2003a).

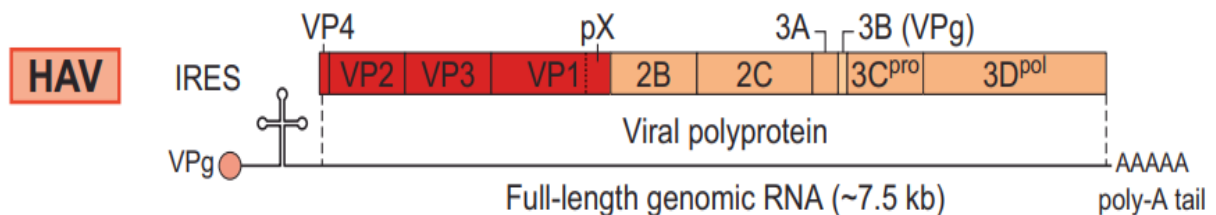


Figura 1 - Esquema do RNA do vírus da hepatite A (HAV), mostrando as principais proteínas por ele codificadas
Fonte: (GOTLIEB; MORADPOUR; SHOUVAL, 2020).

A ORF é traduzida em proteínas estruturais (VP1, VP2, VP3 e VP4) e não-estruturais (2ABC e 3ABCD). Essas proteínas são originadas da proteína primária, por clivagem pela protease 3C, codificada na região P3, que também codifica a proteína VPg. A montagem do vírião no citoplasma começa pela associação das proteínas estruturais VP0 (formada pela VP2 e VP4), VP1 e VP3 que formam um complexo iniciador com coeficiente de sedimentação 5S. Cinco dessas estruturas se associam e formam um pentâmero de 14S, e 12 desses pentâmeros formarão o capsídeo completo com 70S, que ao envolver o RNA genômico formará partícula de 140S. Os epítomos importantes nas proteínas estruturais, que induzem a formação de anticorpos neutralizadores, são conformacionais e só aparecem após associação das proteínas nas partículas 14S e 70S ou no vírião completo (PEREIRA; GONÇALVES, 2003a)

Devido aos avanços da tecnologia molecular, sete genótipos únicos (I–VII) de HAV são conhecidos. Todos os genótipos do HAV pertencem a um mesmo sorotipo. Desta forma, apenas uma vacina contra hepatite A é necessária para ampla proteção (LIN et al., 2017).

A Figura 2 descreve o HEV-RNA. O HEV-RNA não possui VPg, em seu lugar existe um “cap” 5' 7-metil-guanosina (7mG). A região codificante é flanqueada pelas 5'UTR e 3'UTR terminais (GOTLIEB; MORADPOUR; SHOUVAL, 2020). Ao todo, o HEV-RNA codifica três ORFs: a ORF2 se sobrepõe à ORF3, mas não se sobrepõe à ORF1.

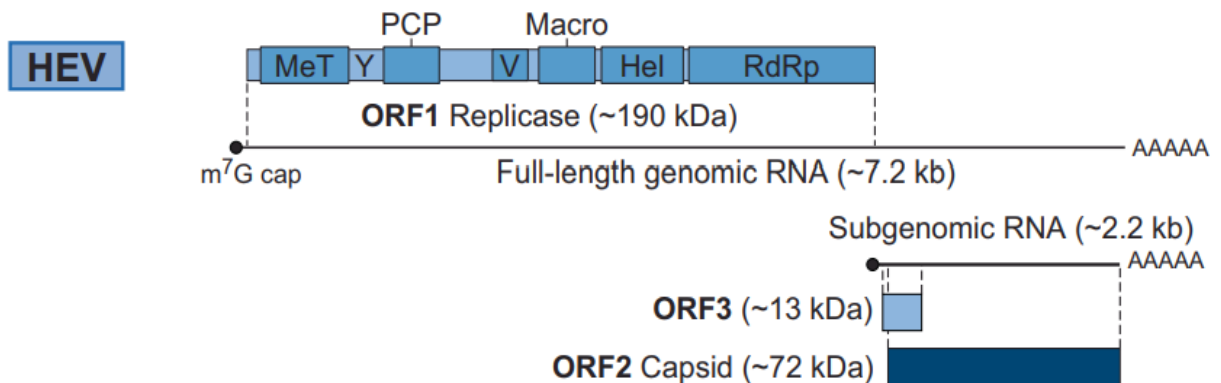


Figura 2. Esquema da organização genômica do HEV.

Fonte: (GOTLIEB; MORADPOUR; SHOUVAL, 2020).

O HEV-RNA é transcrito presumivelmente em duas moléculas de mRNA. As proteínas não estruturais 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 as atividades codificadas por ORF1 funcionam como uma única proteína com múltiplos domínios funcionais ou como proteínas menores individualmente clivadas.

Os viriões são construídos a partir de uma proteína da cápside codificada pela ORF2 que pode ser processada proteoliticamente. Foi demonstrado que uma pequena protease imunorreativa (12,5 KDa) codificada pelo ORF3 exibe múltiplas funções associadas com morfogênese e patogênese viral dos viriões. Por sua vez, o capsídeo do HEV é formado por capsômeros constituídos de homodímeros da proteína da capsídeo. Cada proteína da capsídeo pode ser dividida em três domínios que formam elementos estruturais distintos: S (capsídeo contínuo), P1 (protrusões de três dobras) e P2 (duas pontas duplas). Epítomos neutralizantes foram encontrados no domínio P2. Cada domínio contém um sítio putativo de ligação ao

polissacarídeo que pode interagir com os receptores celulares (MORI; MATSUURA, 2011). Embora os vírus da hepatite E humanos sejam lançados nas fezes como viriões não envelopados (YIN; LI; FENG, 2016).

A análise genômica de isolados do HEV permitiu a identificação de oito genótipos: os genótipos 1 e 2 (HEV-1 e HEV-2), que infectam exclusivamente humanos e 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).

2.2 HEPATITE A/E

2.2.1 Sintomas e Tratamento

As infecções por HAV e HEV causam doenças autolimitadas agudas com sintomas comparáveis, incluindo gastrintestinais, hepatite ou febre. Porém, existem algumas diferenças: a infecção por HAV não cronifica, por outro lado a infecção por HEV, principalmente, HEV-3 e HEV-4, evoluem para infecção crônica, principalmente em pacientes imunodeficientes, como exemplo: pacientes com AIDS, receptores de órgãos e pacientes com doenças hematológicas (WANG et al., 2018a). Até o momento não foi relatado nenhum caso de infecção crônica pelos HEV-1 e HEV-2, mesmo em indivíduos imunossuprimidos de regiões hiperendêmicas com evidência sorológica de infecção recente.

A hepatite A é uma infecção aguda do fígado, que é principalmente assintomática em crianças e aumenta a gravidade com a idade. Geralmente, o prognóstico da hepatite A é benigno, e na maioria das vezes sem risco de evolução para hepatopatia crônica, mesmo nas formas colestáticas, recorrentes e com anti-HAV IgM duradouro. Ocorre a melhora clínica em poucas semanas e normalização laboratorial e histológica em poucos meses, porém, embora na maioria dos pacientes a infecção se resolva completamente, em alguns casos pode seguir um curso prolongado ou recidivante ou mesmo uma forma fulminante (PINTÓ et al., 2021). A taxa de caso/fatalidade entre pessoas de todas as idades é de aproximadamente 0,1 a 0,3%, porém essas taxas aumentam, em adultos com mais de 50 anos, para 1,8%.

A hepatite E aguda normalmente apresenta sintomas limitados ou nenhum sintoma. As enzimas hepáticas são moderadamente elevadas e a icterícia é incomum (BLASCO-PERRIN et al., 2016a). 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 et al., 2018). Pacientes imunocompetentes com hepatite E aguda podem extinguir a infecção facilmente, porém houve 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). A associação entre hepatite aguda E e a síndrome de Guillain-Barré tem sido investigada, mas os achados ainda são controversos (FRITZ-WELTIN et al., 2021; LIU; MA, 2020). Há também a possibilidade de alguns pacientes evoluírem para insuficiência hepática, surgindo a questão que a descompensação hepática 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).

Diferentemente da hepatite A, a hepatite E pode evoluir para infecção crônica. 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., 2014a). Pacientes infectados pelo vírus do HEV podem ainda desenvolver distúrbios extra-hepáticos incluindo manifestações neurológicas, renais, hematológicas, pancreatite aguda e complicações durante a gravidez (EL-MOKHTAR; SAYED, 2021; PISCHKE et al., 2014). Distúrbios extra-hepáticos são raros em pacientes infectados pelo HAV, que incluem doenças renais, artrite, vasculite cutânea e neurológicas (LEE et al., 2011; MENON; JAGTAP; NAIR, 2014)

Para ambas as hepatites, 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 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 et al., 2014a). 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 et al., 2014a).

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) foi registrado para o tratamento da hepatite C crônica, porém, um estudo recente, usando replicon e sistemas de cultura celular, demonstrou que o SOF inibe a replicação do HEV-3 de HEV in vitro e que a combinação de SOF/RBV tem um efeito antiviral aditivo (DAO THI et al., 2016).

Segundo a EASL (2018), atualmente a droga recomendada usada para o tratamento da hepatite E aguda e crônica grave em receptores de órgãos sólidos é a Ribavirina oral off-label. As diretrizes publicadas recomendaram o uso de ribavirina como tratamento padrão porque ela inibe a replicação do HEV-RNA ao esgotar os pools de trifosfato de guanossina, induzindo uma resposta virológica sustentada, porém é importante que sejam realizados mais estudos para determinar a durabilidade da terapia com Ribavirina (LEONI et al., 2022). A anemia foi o principal efeito colateral causado pela terapia com Ribavirina (KAMAR et al., 2010).

2.2.2 Diagnóstico laboratorial

A hepatite A não apresenta variações laboratoriais típicas. A elevação das aminotransferases (transaminases) acontece já na fase prodrômica, atingindo o limite máximo no pico dos sintomas. Não há correlação entre aumento de transaminases e prognóstico da doença. Na maior parte dos casos, os níveis de TGP não excedem 500UI e a bilirrubina fica inferior a 10 mg/dl (PEREIRA; GONÇALVES, 2003a). O diagnóstico etiológico é realizado pela pesquisa dos anticorpos anti-HAV da classe IgM, comumente por método de ELISA por competição ou imunoensaios, com vários kits disponíveis no mercado. A especificidade da detecção do anti-HAV IgM para o diagnóstico da hepatite aguda A foi de 99%, a sensibilidade de 100% e o valor preditivo positivo foi de 88%, em uma série de casos estudados tendo como controle doadores voluntários de sangue (PEREIRA; GONÇALVES, 2003b). O anticorpo anti-HAV IgG surge simultaneamente ao anti-HAV IgM, porém geralmente sua concentração eleva-se de modo mais devagar e permanece, provavelmente, por toda a vida. Sua permanência indica exposição prévia ao HAV e imunidade prolongada (FERREIRA et al., 2014a). Um teste para

pesquisa de anti-HAV na saliva está sendo desenvolvido e poderá ser útil como método não invasivo para análise do estado imunitário antes da vacinação (PEREIRA; GONÇALVES, 2003a). O HAV-RNA pode ser identificado nas fezes e pode ser feito por PCR ou por imunoeleto-microscopia, porém ele possui baixo valor como método de rotina para o diagnóstico, pois de modo geral a excreção viral se reduz radicalmente e normalmente desaparece após os sintomas.

A hepatite E tem um tempo de incubação que varia entre 15 a 60 dias. Quando surgem os sintomas clínicos, os marcadores bioquímicos 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. Os anticorpos anti-HEV (IgM, IgG ou ambos) podem ser detectados por imunoenaios enzimáticos. 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. Alguns pacientes, com replicação persistente do HEV, podem apresentar anti-HEV IgM/IgG negativos. 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 et al., 2018). A detecção do HEV-RNA também é útil em muitas situações como por exemplo: triagem de doadores; 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.

Ensaio “caseiros” para a detecção do HEV-RNA podem ter restrições e é fundamental que sejam padronizados com o padrão da OMS (genótipo HEV-3a). De maneira convencional, o HEV-RNA é encontrado no sangue e em outros fluidos corporais por RT-PCR e usando iniciadores de segmentos conservados de HEV. Há um outro ensaio, que é feito pela “*loop-mediated isothermal amplification*” (LAMP), que emprega uma amplificação em um só tubo e um só passo. O teste é rápido, fidedigno e não precisa de nenhum equipamento especial (KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016b; ZHANG et al., 2012).

2.2.3 Epidemiologia

A hepatite A tem distribuição universal, sendo endêmica em muitas regiões, mas a prevalência da infecção está muito relacionada com o grau de higiene e sanitário acessíveis

para as populações. Sempre que se analisa a prevalência de sorologia positiva para o anti-HAV, em diferentes regiões do mundo, quatro padrões de endemicidade podem ser percebidos: a) em países pobres, com baixo índice de facilidades sanitárias, a infecção tem incidência muito alta, ocorrendo precocemente e, mais de 90% das crianças tem sorologia positiva para o HAV no fim da primeira década de vida; nessas regiões a hepatite aguda é menos constante nos nativos e as epidemias se mostram raras; b) em países com condições sanitárias superiores a incidência é mediana e a curva de distribuição vai se tornando sigmoide, e a prevalência é mais baixa nas duas primeiras décadas de vida, onde o pico de prevalência de sorologia positiva para o HAV é alcançado na fase final da infância e início da adolescência; nessas regiões a hepatite aguda é mais constante, exibindo risco para os susceptíveis não vacinados e surtos epidêmicos podem acontecer, devido à contaminação acidental de alimentos e da água; c) em regiões desenvolvidas a incidência da doença é menor, com o pico de prevalência de sorologia positiva para o HAV em adultos jovens, sempre em níveis menores do que nas regiões de prevalência intermediária; a incidência da doença é menor e epidemias podem ocorrer por contaminação acidental de água e alimentos; d) em regiões desenvolvidas, com pequena migração, a incidência pode ser muito menor e o pico de prevalência de pacientes com sorologia positiva para o HAV ocorre tardiamente, em adultos; nessas áreas a doença é muito pouco constante, comumente adquirida por pessoas que viajaram para áreas mais endêmicas e os surtos epidêmicos são incomuns.(PEREIRA; GONÇALVES, 2003b). Estudos relatam que vem ocorrendo uma mudança no padrão epidemiológico da hepatite A em várias regiões do mundo, com crescimento de adolescentes e adultos jovens susceptíveis, com idade crescente, amplificando o número de casos da doença nesse grupo etário, aumentando a discussão da vacinação para doença nessas regiões, visando que a gravidade da doença é maior em adultos (PEREIRA; GONÇALVES, 2003b). Relatos de surtos de hepatite A por transmissão sexual entre adolescentes e adultos jovens, principalmente, entre HSH, tem ocorrido nos últimos anos no Brasil e no mundo (ALVENTOSA MATEU; URQUIJO PONCE; DIAGO MADRID, 2018; NDUMBI et al., 2016).

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 na incidência da infecção por esse vírus (ASPINALL et al., 2017). A incidência de infecção aguda por HEV é de cerca de 3 milhões de infecções humanas *por* ano em todo o mundo (LEONI et al., 2022). Recentemente, na Europa foram estimadas 68.000 infecções por HEV na França, 100.000 no Reino Unido e 300.000 na Alemanha a cada ano. É notável que o número de infecções vem crescendo consideravelmente

e, atualmente, a hepatite E é considerada uma doença emergente na Europa. (DENNER, 2019; HARRISON; DICAPRIO, 2018)

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 apenas alguns laboratórios realizam testes anti-HEV. O Brasil é um país endêmico para HEV, com casos raros confirmados por métodos moleculares. A soroprevalência de HEV no país varia de 1% a 15% conforme a área geográfica e o período do estudo (BORTOLIERO et al., 2006; PASSOS-CASTILHO et al., 2017a) . Estudos foram realizados predominantemente em candidatos a doação de sangue, mas também examinaram a população geral, indivíduos de assentamentos agrícolas na Bacia Amazônica e receptores de transplante renal (ECHEVARRÍA et al., 2013a; HERING et al., 2014; RIVEIRO-BARCIELA; RODRÍGUEZ-FRÍAS; BUTI, [s.d.]; VITRAL et al., 2014a). No entanto, a maioria dos estudos disponíveis é limitada, desatualizada e não pode ser adequadamente dimensionada por causa de sua pequena amostra e metodologia. Portanto, a ocorrência e as características da hepatite E no Brasil são pouco compreendidas.

Através de clonagem e sequenciamento do genoma do HEV por biologia molecular, verificou-se que o HEV pode ser classificado em oito genótipos (1 a 8), porém apenas quatro infectam mamíferos (1 a 4) e têm distribuições geográficas únicas. O genótipo HEV-1 e HEV-2 são restritos aos humanos, sendo que o genótipo HEV-1 distribui-se na Ásia e na África, o genótipo HEV-2 no México e na África e o genótipo HEV-4 na Ásia. Os genótipos HEV-3 e HEV-4 também são encontrados em uma ampla variedade de espécies animais. Sendo que o genótipo 3 está presente em todo o mundo em vários hospedeiros, como suínos, javalis, veados, mangustos e macacos japoneses, e o genótipo 4 é encontrado principalmente na China, bem como no Sudeste Asiático e infecta suínos, javalis e ovelhas (DEBING et al., 2016; KAMAR et al., 2014b). Recentemente, o HEV-7 também foi implicado como zoonose (LEE et al., 2016; WOO et al., 2016).

Os genótipos HEV-1 e HEV-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 por estes genótipos são comuns nessas áreas, principalmente durante a estação chuvosa, e casos esporádicos também foram narrados (BLASCO-PERRIN et al., 2016b; KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016a).

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). Infelizmente o número de infecções por HEV-3 em países desenvolvidos ainda é desconhecido, mas estudos mostram em uma estimativa recente que há pelo menos dois milhões de infecções por HEV-3 adquiridas anualmente na Europa (ADLHOCH et al., 2016). A partir de 1999, o HEV foi identificado no Brasil em um estudo de acompanhamento de 4 anos, pacientes com hepatite esporádica aguda não A, não B (NANB). O HEV foi identificado em cerca de 12% dos casos agudos, tendo ampla recuperação 6 meses após o aparecimento dos sintomas (PARANÁ et al., 1999). Muitos casos agudos de HEV foram associados a coinfeção por HAV em outro estudo na mesma região (LYRA et al., 2005).

2.2.4 Peculiaridades das hepatites A e E

Como visto anteriormente, as hepatites A e E possuem muitas coisas em comum. Todavia, podemos destacar algumas diferenças. A prevalência da hepatite A tem decaído no Brasil nas últimas décadas, mas crianças e adolescente de classe socioeconômicas mais baixas ainda são mais susceptíveis, ela é uma doença tende a ser assintomática em crianças, mas adolescentes e adultos apresentam sintomas (KREBS et al., 2011).

A hepatite A apresenta uma distribuição etária bimodal e recidivas são relativamente comuns, enquanto é rara na hepatite E. A incidência da hepatite A declinou no mundo com uso da vacina, mas a epidemiologia da doença vem mudando. Surtos foram relatados na Europa entre pessoas não vacinadas e HSH que viajaram para a Espanha durante o período de incubação (MATEU; PONCE; MADRID, 2018; NDUMBI et al., 2016).

A hepatite E tem sido considerado uma doença endêmica de países subdesenvolvidos e tem preocupado os países desenvolvidos com aumento do número de casos esporádicos de transmissão zoonótica a partir de porcos tem sido relatado (BLASCO-PERRIN et al., 2016c). A transmissão zoonótica do HAV é desconhecida.

Estudos relatam que a mortalidade da hepatite A é aproximadamente a mesma em casos de mulheres gestantes ou não gestantes, porém por razões desconhecidas a mortalidade da hepatite E é muito maior (aproximadamente 30%) em mulheres gestantes, em comparação com mulheres não gestantes. Também é comum a transmissão de HEV da mãe grávida para o feto, resultando em aborto (PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017).

Finalmente, hepatite A não progride para cronicidade, por outro lado a infecção por HEV, principalmente genótipo HEV-3, evoluem para infecção crônica, e houve um estudo que identificou infecção crônica por HEV-4, principalmente em pacientes imunodeficientes, como

exemplo: pacientes com AIDS, receptores de órgãos e pacientes com doenças hematológicas. (WANG et al., 2018b).

2.3 DOAÇÃO DE SANGUE

A doação de sangue é uma prática social que auxilia no tratamento de doenças e na manutenção da saúde pública. A doação de sangue, dentro do princípio da equidade, representa um grande movimento social de trocas solidárias e manutenção da vida por meio de ações voluntárias, altruístas e livres de preconceitos. O acesso à hemoterapia e hemoderivados corresponde a uma das estratégias voltadas para a equidade na atenção à saúde da população, sendo componente essencial de sistemas de saúde efetivos Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

Assim como todas as instituições de doação de sangue, a Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA) no momento da triagem clínica obedece às normas legais vigentes segundo a Portaria do Ministério da Saúde nº 05 de 2017 (BRASIL, 2017). O alto rigor no cumprimento dessas normas visa oferecer segurança e proteção ao receptor e ao doador, garantindo assim a saúde daqueles que doam e daqueles que recebem o sangue doado, já que ele não pode estar contaminado por agentes infecciosos colocando a vida dos receptores em risco. Assim sendo, existem algumas regras para que haja a doação de sangue como: estar em boas condições de saúde e pesar acima de 50 kg; apresentar documento original com foto, emitido por órgão oficial e válido em todo o território nacional; ter entre 16 e 69 anos de idade, sendo que menores de 18 anos devem estar acompanhados por um responsável legal. Pessoas com mais de 60 anos só poderão doar caso já tenham realizado uma doação antes dos 60 anos. Homens podem doar até 4 vezes a cada 12 meses, com intervalo mínimo de 60 dias entre as doações e mulheres podem doar até 3 vezes a cada 12 meses, com intervalo mínimo de 90 dias entre as doações. É necessário também seguir algumas recomendações para o dia da doação como: estar descansado (ter dormido pelo menos 6 horas nas últimas 24 horas); estar alimentado (evitar alimentação gordurosa nas 4 horas que antecedem a doação); não ingerir bebida alcoólica nas últimas 12 horas; não fumar por pelo menos 2 horas (BRASIL, 2017).

Existem alguns requisitos que são colocados como impedimento temporário para a doação como: se o doador estiver gripado, resfriado, com febre, espere 15 dias após o desaparecimento dos sintomas; estar grávida; período pós-gravidez (90 dias para parto normal e 180 dias para parto cesariano); período de amamentação (durante os primeiros 12 meses); tatuagem e/ou piercing nos últimos 12 meses (piercing em cavidade oral ou região genital

impede a doação); ter feito exames/procedimentos endoscópicos nos últimos 6 meses; situações nas quais há maior risco de adquirir doenças sexualmente transmissíveis; aguardar 12 meses (BRASIL, 2017).

Existem também alguns requisitos considerados para impedimentos definitivos para doação como: quem teve diagnóstico de hepatite após os 11 anos de idade; evidência clínica ou laboratorial das seguintes doenças transmissíveis pelo sangue: hepatite B e C, AIDS (vírus HIV), doenças associadas aos vírus HTLV I e II e doença de Chagas; uso de drogas ilícitas injetáveis. Para que haja a doação é necessário que o doador faça alguns exames laboratoriais para triagem sorológica como: hepatite B, hepatite C, doença de chagas, sífilis, AIDS, HTLV I/II e relacionados a imunohematologia como: determinação do tipo sanguíneo ABO e Rh e pesquisa de anticorpos irregulares. Os componentes só são liberados para uso transfusional após a execução e a verificação dos resultados desses testes (FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE, [s.d.]).

A transmissão de agentes infectocontagiosos pela transfusão de sangue e hemoderivados pode acarretar riscos à saúde dos receptores, podendo gerar graves consequências e até mesmo a morte. Sendo assim, a triagem clínica, precisa ser desenvolvida de forma atenciosa e criteriosa por parte dos profissionais de saúde engajados: os triadores, respeitando e desempenhando as diretrizes, normas e legislação brasileira, específica ao contexto - a medicina transfusional. Porém, a legislação brasileira, nos critérios atuais estabelecidos, não inclui os testes para hepatite A e E. (COVAS; LANGHI JÚNIOR; BORDIN, 2007; HARMENING, 2006).

Alguns estudos mostram HEV transmitido por transfusão (TT)-HEV desde 2004, e tem havido um crescente reconhecimento do risco TT-HEV nos últimos anos em vários países, porém sua verdadeira frequência é subestimada porque geralmente o indivíduo infectado é assintomático e o teste de doadores de sangue é infrequente. Um estudo sobre TT-HEV e outros estudos retrospectivos relataram que HEV pode potencialmente resultar em infecção crônica em pacientes imunocomprometidos, levando a um maior risco de cirrose hepática e até morte. O HEV é infeccioso mesmo em concentrações muito baixas do vírus no sangue. Pacientes imunossuprimidos que desenvolvem infecção persistente por hepatite E devem ter seu regime imunossupressor reduzido; ribavirina pode ser considerada como tratamento. O interferon peguilado pode ser considerado naqueles refratários ou intolerantes à ribavirina. Sofosbuvir, um análogo de nucleotídeo, mostrou atividade antiviral modesta em alguns estudos clínicos, mas resposta viral sustentada não foi alcançada. Portanto, o tratamento de resgate continua sendo uma necessidade não atendida. Segundo esse estudo a necessidade de triagem de HEV em todas as doações de sangue permanece controversa (CHEUNG et al., 2022).

Desde 2012, oito países da União Europeia (UE) implementaram triagem para o HEV utilizando sorologia e biologia molecular. As maiores taxas de reatividade dos doadores foram relatadas pela Alemanha, França e Holanda, porém as medidas são variáveis usualmente não são comparáveis. Isto porque existem estratégias de diferente em cada país: triagem universal de todas as doações de sangue (realizada na Irlanda, Reino Unido, Alemanha e Holanda) e triagem seletiva (realizada em serviços de sangue na França, Áustria e Luxemburgo) (BOLAND et al., 2019b). Segundo este estudo uma estratégia de triagem seletiva permite um inventário de sangue HEV-negativo selecionado para os pacientes com maior risco de TT-HEV complicado. Na Espanha e Alemanha, doações de sangue coletadas em regiões específicas, região da Catalunha; HDZ (*Heart and Diabetes Centre*) *North Rhine-Westphalia*, *Ruhr University of Bochum e University Medical Center Hamburg-Eppendorf*, respectivamente, são rastreados universalmente para HEV-RNA. As amostras podem ser rastreadas no formato mini-pool (MP) ou doação individual (ID) (BOLAND et al., 2019b).

Muitos serviços de sangue avaliaram a necessidade de fornecer componentes sanguíneos testados para RNA do vírus da hepatite E (HEV-RNA) para mitigar o risco de TT-HEV. Os primeiros a produzirem plasma tratado com solvente/detergente (S/D) foram os serviços de sangue franceses (a partir de 2012) (GALLIAN et al., 2014). Isso ocorre apesar do conhecimento de que a exposição alimentar ao HEV excede o risco TT na maioria dos casos. Na ausência de regulamentação de triagem de doadores de sangue para conduzir uma abordagem padrão da UE, as decisões dos serviços de sangue em relação ao HEV são guiadas por complexidades logísticas, econômicas e éticas (BOLAND et al., 2019b).

Um outro estudo feito no sudeste da Inglaterra, onde foram rastreadas doações de sangue para HEV-RNA, mostrou que 79 (0,04%) de 225.000 doações de sangue, continham HEV-RNA, sendo que quarenta e três desses hemoderivados já haviam sido transfundidos antes mesmo que os resultados do estudo fossem conhecidos e cerca de 18 (42%) dos receptores desenvolveram sinais de hepatite E (HEWITT et al., 2014b).

Hepatite A é uma doença imunoprevenível e raramente causa infecções por sangue. Por outro lado, no que diz respeito as graves consequências que são associadas a TT-HEV, principalmente para pacientes imunocomprometidos e gestantes, faz-se necessário que seja discutido a necessidade da triagem para HEV-RNA em bancos de sangue. Também seria necessário que mais dados fossem coletados sobre a carga da doença e TT-HEV para que as recomendações possam ser feitas.

3 HIPÓTESES

- A soroprevalência do anti-HAV IgG é superior a soroprevalência do anti-HEV IgM/IgG na população de estudo.
- As soroprevalências tanto para o anti-HAV IgG quanto para o anti-HEV IgM/IgG aumentam com a idade e podem estar associados com condições sanitárias, de higiene, alimentação e, mais recentemente, a comportamento sexual entre adolescentes e adultos jovens.
- O HEV pode ser transmitidos pelo contato com rebanhos e consumo de carne de porco ou carne de caça.

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a soroprevalência do anti-HAV IgG e a do anti-HEV IgM/IgG em candidatos a doação de sangue em Salvador-BA e avaliar fatores de risco para exposição a estes agentes.

3.2 OBJETIVOS 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 testagem dos anticorpos anti-HAV IgG e anti-HEV dos tipos IgM e IgG em amostras de soro. Naqueles, com anti-HEV IgM reagente, realizar o diagnóstico molecular para detecção do HEV-RNA e genotipagem;
- Avaliar fatores de risco para exposição a estes agentes (dados socioeconômicos e demográficos, acesso a saneamento básico, uso de drogas recreativas, prática sexual e hábitos alimentares).

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de corte–transversal para determinar a soroprevalência do anti-HAV IgG e anti-HEV dos tipos IgG e IgM em candidatos a doação de sangue.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), localizada no Complexo de Saúde HGE em Salvador-BA, entre 2020 e 2022. Após coleta de dados e amostras, o diagnóstico laboratorial foi realizado no Lab. de Pat. Biol. Molecular (LPBM) do Instituto Gonçalo Moniz (IGM) da FIOCRUZ (FIOCRUZ-BA) e no laboratório de Imunologia da Faculdade de Farmácia (UFBA).

4.3 PARTICIPANTES

Participaram do estudo 466 candidatos a doação de sangue (vide cálculo do tamanho amostral), de ambos os sexos, com idade entre 16 e 69 anos. Foram selecionados para o estudo os candidatos aptos, bem como, aqueles inaptos para doação de sangue pela triagem clínica.

Critérios de:

- **Inclusão:** Concordar em participar do estudo e manifestar seu consentimento mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice I) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos da FIOCRUZ-BA (CEP-FIOCRUZ-BA). Em casos em que o participante seja iletrado, o consentimento será obtido através da impressão digital.
- **Exclusão:** Foram excluídos, sem qualquer ônus, os indivíduos que por vontade própria desistiram de participar do estudo ou aqueles para os quais amostras de soro não estiveram disponíveis no banco de sangue.
- **Definições de caso:**
- **Caso prevalente para hepatite A ou E:** Todos os participantes não vacinados contra hepatite A e que apresentarem anti-HAV IgG ou anti-HEV IgG ou IgM regentes no soro, com ou sem alterações das enzimas hepáticas;

- **Caso incidentes para hepatite E:** Todos os participantes que apresentarem anti-HEV IgM reagentes ou HEV-RNA detectável no soro, com ou sem alterações das enzimas hepáticas;
- **Susceptíveis:** Todos os participantes que não apresentarem qualquer dos marcadores de infecção descritos acima.

4.3.1 Cálculo do tamanho da amostral

Considerando-se uma soroprevalência de anti-HAV IgM/IgG e anti-HEV IgM/IgG que varia entre 3% e 5% e a população de candidatos à doação de sangue que colaboram com a HEMOBA de 35.000 indivíduos anualmente, com poder de 80%, confiança 95% e razão expostos:não-expostos 1:1, o tamanho amostral seria de 640 participantes (Statcalc -> Cross-sectional, Epiinfo, CDC). Para permitir a análise dos fatores de risco para exposição, estamos propondo pesquisar os anticorpos em 1.000 participantes.

4.4 COLETA DE DADOS E ENTREVISTA

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. Os dados da entrevista 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.

4.5 COLETA DE AMOSTRAS E EXAMES

O candidato apto à doação de sangue pela triagem clínica teve seu sangue coletado por punção venosa em uma bolsa de sangue de cerca de 500 mL. Uma alíquota de 5 mL de soro deste material foi utilizada para a triagem laboratorial visando prevenir a propagação de doenças como parte da rotina da HEMOBA. Uma alíquota de cerca de 1 mL foi utilizada para a realização dos exames sorológicos anti-HAV IgG e anti-HEV dos tipos IgG e IgM e a outra alíquota de 1 mL foi congelada em freezer -70°C até a sua utilização para prevenir a degradação do HEV-RNA.

Os candidatos à doação inaptos pela triagem clínica tiveram seu sangue coletado em um tubo de 5 mL sangue a vácuo também por punção venosa e uma alíquota de 2 mL soro foi preparada como acima para a realização dos exames de diagnóstico laboratorial. Em ambos os casos, a coleta foi realizada por um profissional de saúde capacitado da própria HEMOBA.

4.6 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

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

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada através do software Epi Info 7.2.2.6 (CDC, Atlanta, GE, EUA). Os eventos de interesse foram descritos através de frequências e de medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão). O intervalo de confiança de 95% com correção de continuidade foi calculado através do site VassarStats (Proportions ® The Confidence Interval of a Proportion) disponível em <<http://vassarstats.net/>> (LOWRY, R., 2015). Para a comparação de variáveis contínuas foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e para as variáveis categóricas o teste Chi-quadrado (corrigido por Yates) ou teste exato de Fisher quando recomendado. A razão de prevalência (RP) foi calculada para representar associação entre soropositividade (variável dependente) e as demais variáveis (variáveis independentes). Em todos os testes estatísticos foram adotados um nível de significância de 5 % ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Foram recrutados 466 candidatos à doação de sangue na HEMOBA, sendo 387 aptos e 79 inaptos a doação de sangue pelos critérios epidemiológicos e clínicos. A taxa de inaptidão (17%) foi semelhante a encontrada na HEMOBA (dados não apresentados). Não observamos grandes diferenças entre as características dos aptos e inapto, exceto que nos inaptos a maioria foi do sexo feminino (dados não apresentados). Abaixo estão descritas as principais características dos participantes: a maioria do sexo masculino (52%), natural (67%) e residente (91%) em Salvador, com cor da pele a maioria pretos ou parda (84%), o nível de escolaridade revela que a maioria possui nível médio completo/superior (90%) e estado civil solteiro (59%) (Tabela 1).

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos candidatos à doação de sangue, HEMOBA, 2021-22.

Características	n*	%	média	±DP	Min	Max
Total	466	100				
Sexo						
Masculino	244	52				
Feminino	222	48				
Idade	465		33.2	11.0	16	67
Natural de Salvador						
Sim	314	67				
Não	152	33				
Mun. de Residência						
RMS	424	91				
Outras localidades	41	9				
Cor da pele						
Branco	71	15				
Pardo	211	46				
Preto	176	38				
Amarelo	5	1				
Indígena	1	0				
Escolaridade						
Analfabeto / Fundamental I Incompleto	0	0				
Fundamental I Completo/ Fundamental II Incompleto	8	2				
Fundamental II Completo/ Médio Incompleto	39	8				
Médio Completo/ Superior Incompleto	268	58				
Superior Completo	151	32				
Estado civil						
Solteiro	275	59				
Casado/união estável	169	36				
Separado/Divorciado	20	5				
Viúvo	2	0				
Aptidão para doação						
Sim	387	83				
Não	79	17				

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados. DP = desvio padrão.

Fonte: Elaborado pela autora

Apesar dos vírus das hepatites A e E serem transmitidos mais frequentemente por água e alimentos contaminados, eles também podem ser transmitidos por via sanguínea. Poucos candidatos revelam que receberam doação de sangue (1%), lembrando que os HAV e HEV não são rastreados nos bancos de sangue. A quase totalidade dos participantes não possuem doença renal crônica (100%) e nenhum deles receberam transplantes de órgãos. Entretanto, grande parte dos participantes possuem outros riscos percutâneos, tais como, uso de seringas não-descaráveis (5%), *piercing* (18%), tatuagem (37%), cirurgias (46%) e tratamento dentário invasivo (57%) (Tabela 2).

Tabela 2. Riscos percutâneos dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-22.

Características	Total	
	n*	%
Total	466	100
Recebeu doação de sangue		
Sim	6	1
Não	454	98
Não sabe/quis informar	5	1
Possui doença renal crônica		
Sim fez/faz hemodiálise	0	0
Sim, não faz/fez hemodiálise	2	0
Não	461	100
Recebeu transplante de órgão		
Sim	0	0
Não	465	100
Fez procedimento com seringa não descartável		
Sim	25	5
Não	440	95
Usa piercing		
Sim	84	18
Não	381	82
Tem tatuagem		
Sim	171	37
Não	294	63
Fez procedimento cirúrgico		
Sim	212	46
Não	251	54
Fez procedimento dentário invasivo		
Sim	263	57
Não	200	43
Não sabe/quis informar	2	0

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados.

Fonte: Elaborado pela autora

Em relação aos hábitos de vida, a grande maioria relatou ser etilista (65%), tendo preferência por bebidas fermentadas (65%). Apenas um participante relatou uso de drogas injetáveis, sem compartilhamento de seringa, e alguns revelaram terem experimentado drogas inaladas em algum momento de suas vidas (6%). A grande maioria tem vida sexual ativa (95%), tem o hábito de realizar tanto sexo oral (87%) quanto anal (45%) e muitos nunca usaram preservativos (48%) ou, se o fizeram, foi de forma irregular (26%) (Tabela 3).

Tabela 3. Hábitos de vida dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-22.

Características	Total	
	n*	%
Total	466	100
Consome bebidas alcoólicas		
Sim	300	65
Não	165	35
Qual a preferência de bebida alcoólica		
Destilada	29	10
Fermentada	195	65
Indiferente	76	25
Faz/fez uso de drogas injetáveis		
Sim, com compartilhamento de seringa	0	0
Sim, sem compartilhamento de seringa	1	0
Não	464	100
Faz/fez uso de drogas inaláveis		
Sim, com compartilhamento de canudinho	11	2
Sim, sem compartilhamento de canudinho	18	4
Não	436	94
Já fez/faz relações sexuais		
Sim	442	95
Não	23	5
Já realizou sexo oral		
Sim	386	87
Não	56	13
Já realizou sexo anal		
Sim	199	45
Não	240	55
Uso de preservativo no último ano		
Nunca	204	48
Às vezes	110	26
Todas as vezes	77	18

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados.

Fonte: Elaborado pela autora

Em relação a riscos ambientais e contato com água e animais de rebanho, todos participantes residem em domicílios com água encanada e são atendidos preferencialmente por abastecimento público (98%) e suas casas estão conectadas à rede de esgoto (96%). Somente onze participantes relataram uso de poços/cisternas ou águas naturais de rios/lagos (2%). Cinco participantes informaram que já consumiram água não tratada (1%). Apesar da grande maioria dos participantes habitar a zona urbana, alguns informaram ter vivenciado enchentes,

inundações e alagamentos (24%) e o hábito de ir à praia foi frequente (74%). A maioria revelou que em suas vizinhanças não havia ninguém que trabalhasse com criação de porcos (96%), porém alguns participantes informaram que já trabalharam na criação de animais de rebanho, tais como, boi, porcos, cabras, frango e entre outros (17%) (Tabela 4).

Tabela 4. Riscos ambientais e de higiene dos candidatos a doação de sangue, HEMOBA, 2021-22.

Riscos específicos	Total	
	n*	%
Total	466	100
Água encanada		
Sim	462	99
Não	3	1
Fonte de água (múltiplas respostas)		
Rede geral de distribuição	456	98
Poço/cisterna	9	2
Nascente	0	0
Rio/lago	2	0
Barragem/açude	0	0
Água tratada		
Sim	461	99
Não	5	1
Esgoto		
Sim	443	96
Não	20	4
Já vivenciou enchentes, inundações e alagamentos		
Sim	89	24
Não	287	76
Tem o hábito de ir a praia		
Sim	345	74
Não	119	26
Vizinhança há criação de porcos		
Sim	15	4
Não	446	96
Trabalha com a criação de animais		
Sim	81	17
Não	384	83

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados.

Fonte: Elaborado pela autora

Com relação à preferência alimentar a grande maioria dos participantes relatou ter o hábito de consumir frequentemente carne de boi (83%), embutidos (63%) e peixe fresco (61%). Um menor número de participantes relatou também incluir em sua dieta carne de porco (50%), mariscos (39%), peixe enlatado (25%) e, um número menor relatou consumir ostra cozida (8%), carne de caça (3%) e ostra crua (2%) (Figura 3).

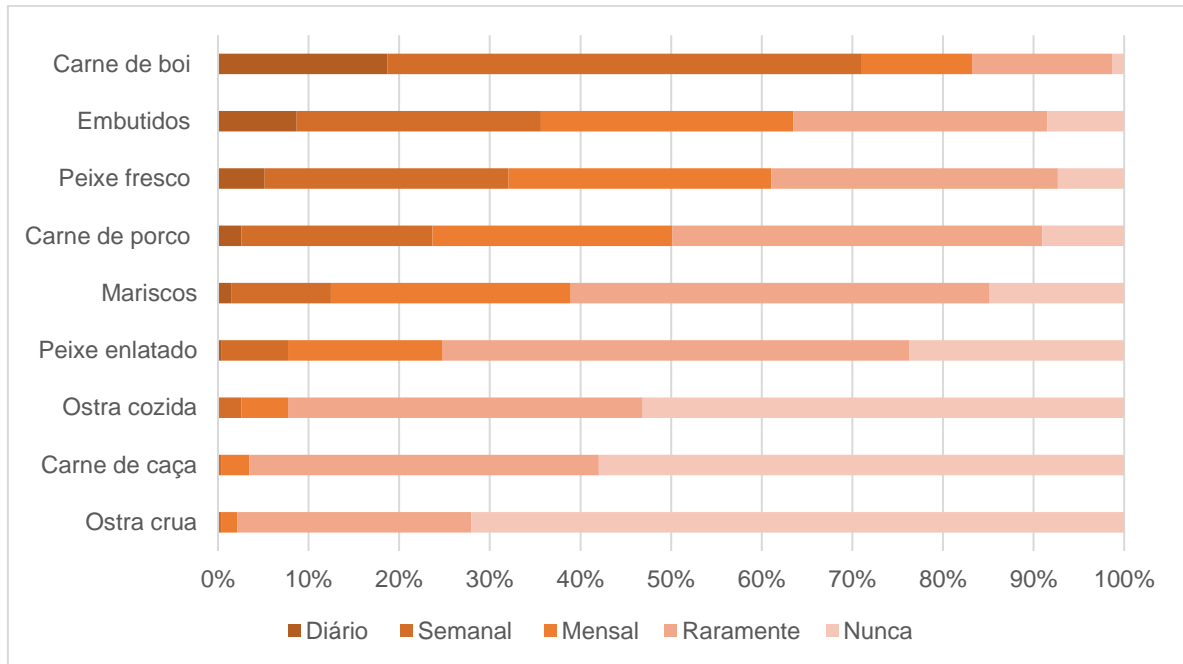


Figura 3 - Distribuição da frequência relativa de consumo alimentar entre os candidatos à doação de sangue, HEMOBA, 2021-22 (N=466).

Fonte: Elaborado pela autora

As testagens bioquímicas e sorológicas para detecção dos anticorpos anti-HAV IgG foram realizadas integralmente no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia (LACTFAR-UFBA) por tratar-se de métodos automatizados disponíveis nesta instituição. A detecção do anti-HEV do tipo IgG e IgM por ELISA foi realizada inicialmente no LACTFAR-UFBA e, posteriormente, no Laboratório de Patologia e Biologia Molecular do Instituto Gonçalo Moniz – FIOCRUZ/BA (LPBM-Fiocruz/BA) por questões de comodidade, visto que ambas as instituições possuem os equipamentos necessários para realização de ELISA (Figura 4 e 5).

A



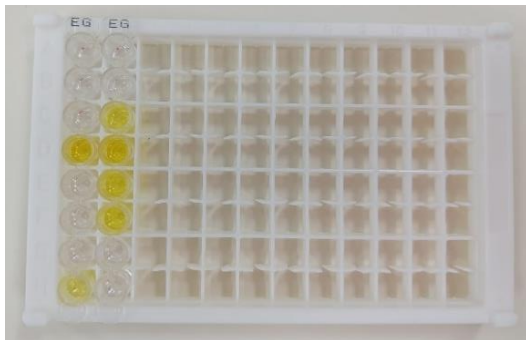
B



Figura 4 - (A) Teste sorológico automatizado para detecção do anti-HAV IgG e (B) manual pelo método de ELISA para detecção dos anticorpos anti-HEV do tipo IgG e IgM, LACTFAR-UFBA.

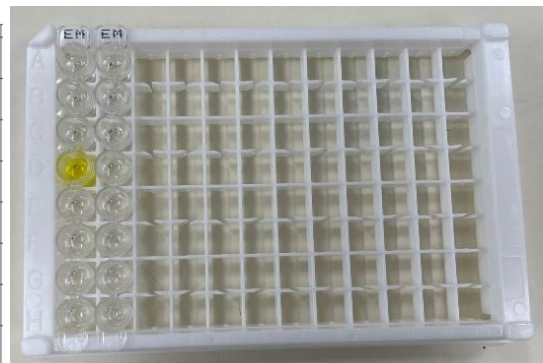
Fonte: Elaborado pela autora

A



B

	1	2
A	B	A5
B	CN	A6
C	CN	A7
D	CP	A8
E	A1	A9
F	A2	A10
G	A3	A11
H	A4	A12



Anti-HEV IgG

Anti-HEV IgM

Figura 5 - Mapa e placas com os resultados iniciais da detecção dos anticorpos anti-HEV IgG (esquerda) e IgM (direita).

Fonte: Elaborado pela autora

B - branco; CN – controle negativo; CP – controle positivo; A1-A12 – amostras de soro testadas.

Os resultados laboratoriais estão descritos na Tabela 5. Os marcadores de função hepática, AST e ALT, estiveram normais na grande maioria dos participantes, 95% e 97%, respectivamente. A média de AST foi 22,3 UI/dl, enquanto, que ALT foi de 13,0 UI/dl, que representam valores abaixo da referência. O desvio padrão da média de AST foi mais alto que de ALT (18,0 vs. 9,6) devido a um resultado “outlier” de AST de 289 UI/dl que foi repetido e confirmado (dados não apresentados). O anti-HAV IgG foi detectado em 55% (253/461) dos participantes. Todavia, durante a entrevista, 23% (106/457) dos mesmos informaram que haviam tomado vacina contra HAV (autorreferido). Essa taxa de cobertura pode ser considerada

baixa, porém não variou conforme a idade (dados não apresentados). Entre os indivíduos que autoperferiram vacina contra HAV, 60% (64/106) apresentaram anticorpos anti-HAV IgG detectáveis e 40 % (42/106) perderam os anticorpos ao longo da vida. A perda foi mais pronunciada (>50%) entre aqueles com idade menor ou igual a 30 anos (dados não apresentados).

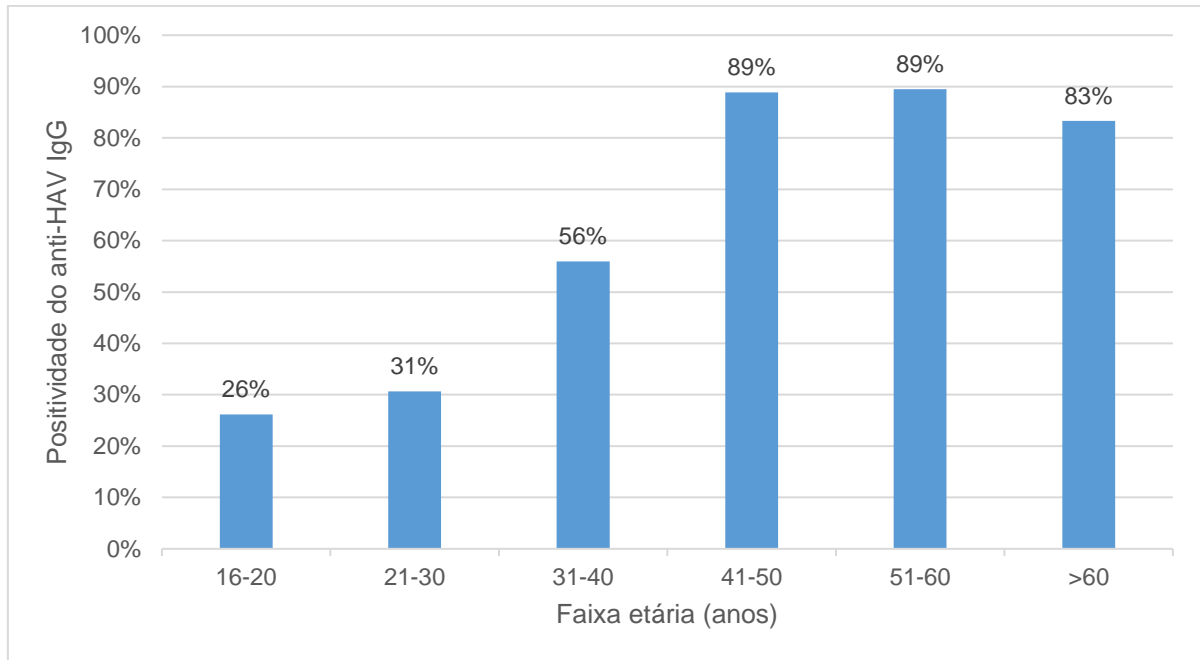
Tabela 5. Características laboratoriais dos candidatos à doação de sangue, HEMOBA, 2021-22.

Características	Total			
	n*	%	média	±DP
Total	466	100		
Perfil hepático				
AST (VR: 37 UI/dL)	318		22,3	18,0
≤ VR	301	95		
ALT (VR: 41 UI/dL)	317		13,0	9,6
≤ VR	307	97		
Sorologia				
Teste para HAV	461	100		
Anti-HAV IgG reagente	253	55		
Teste para HEV	464	100		
Anti-HEV IgG reagente	33	7		
Anti-HEV IgM reagente	0	0		

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados.

Fonte: Elaborado pela autora

A soroprevalência para anti-HAV IgG foi estimada entre os participantes que não referiram vacina ou não souberam informar (exposição natural): 53% (185/351) (IC% 47% - 58%). A exposição ao HAV foi cumulativa conforme a idade e foi máxima na quarta e quinta década de vida (89%), mantendo-se frequente mesmo entre os participantes maiores de 60 anos (Figura 6).

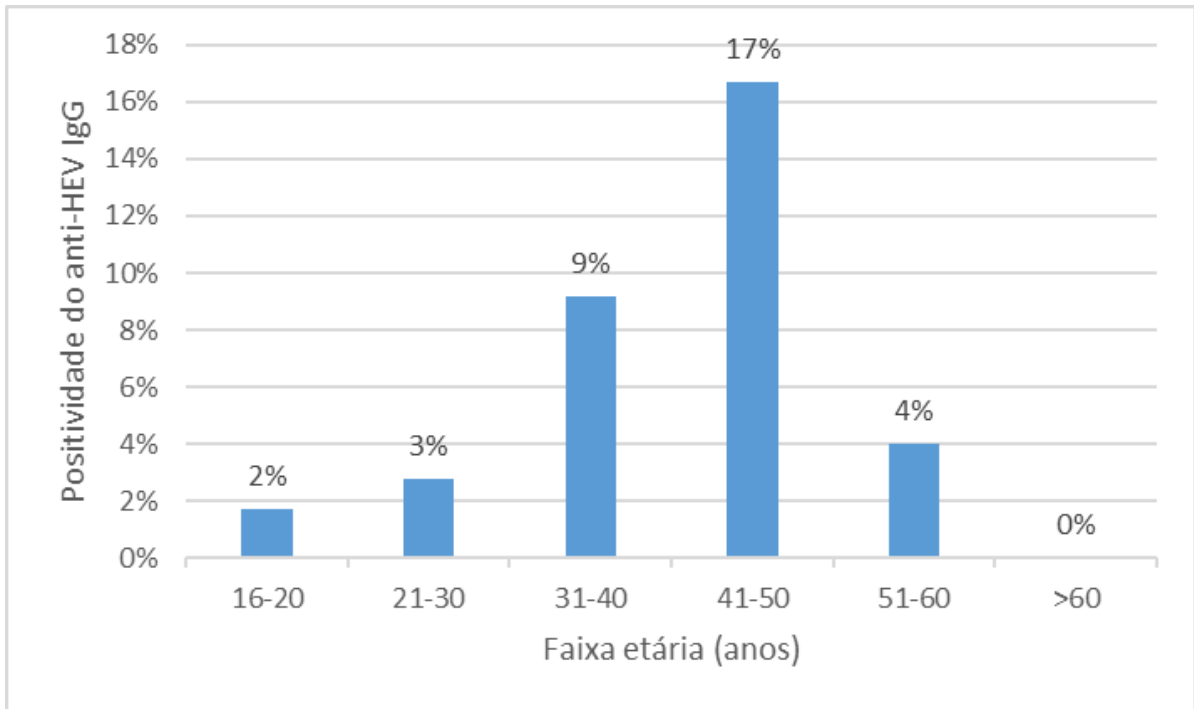


Nota: Doação de sangue abrange pessoas entre 16 e 69 anos. Qui-quadrado de tendência $p < 0,01$.

Figura 6 - Distribuição da positividade do anti-HAV IgG em candidatos a doação de sangue por faixa etária, HEMOBA, 2021-2022.

Fonte: Elaborado pela autora

A soroprevalência para anti-HEV IgG foi de 7% (33/464) (IC% 5% - 10%). A exposição ao HEV também foi cumulativa conforme a idade sendo máxima na quarta década de vida (89%), porém reduziu nas décadas subsequentes (Figura 7). Apesar de alguns participantes apresentarem alterações de transaminases, não foram detectados casos agudos com ou sem sorologia positiva para o anti-HEV IgM.



Nota: Doação de sangue abrange pessoas entre 16 e 69 anos. Qui-quadrado de tendência $p < 0,01$.

Figura 7 - Distribuição da positividade do anti-HEV IgG em candidatos a doação de sangue por faixa etária, HEMOBA, 2021-2022.

Fonte: Elaborado pela autora

As tabelas 6 e 7 apresentam análise de associação entre fatores de risco a exposição ao HAV e HEV, respectivamente.

Tabela 6. Fatores de risco para exposição ao HAV (soroprevalência anti-HAV IgG) dos candidatos à doação de sangue não vacinados (exposição natural), HEMOBA, 2021-22.

Características	N*	n	Prev.	RP (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)**	Valor p
Total	351	185	53%	-	-	-	-
Doador de sangue							
Inapto	57	30	53%	1,00 (0,76 - 1,31)	ns	-	-
Apto	294	155	53%				
Sexo							
Masculino	210	109	52%	0,96 (0,79 - 1,18)	ns	-	-
Feminino	141	76	54%				
Renda mensal							
<1 - 3 SMs	192	104	54%	1,08 (0,88 - 1,32)	ns	-	-
> 3 SMs	153	77	50%				
Residiu no interior							
Sim	150	90	60%	1,27 (1,04 - 1,54)	0,02	1,31 (0,81 - 2,18)	ns
Não	201	95	47%				
Escolaridade							
< 12 anos	39	19	49%	0,92 (0,65 - 1,28)	ns	-	-
≥ 12 anos	312	166	53%				
Sexo oral							
Sim	298	153	51%	0,74 (0,59 - 0,94)	0,05	0,51 (0,22 - 1,19)	ns
Não	39	27	69%				
Sexo anal							
Sim	158	85	54%	1,02 (0,83 - 1,24)	ns	-	-
Não	178	94	53%				
Sem rede de esgoto							
Sim	13	10	77%	1,48 (1,08 - 2,03)	0,09	1,65 (0,37 - 7,29)	ns
Não	335	174	52%				
Ja vivenciou enchentes							
Sim	66	39	59%	1,25 (0,97 - 1,59)	0,12	1,05 (0,59 - 1,89)	ns
Não	215	102	47%				
Hábito de ir a praia							
Sim	263	133	51%	0,85 (0,69 - 1,04)	ns	-	-
Não	87	52	60%				
Trabalha/trabalhou com criações de animais							
Sim	63	47	75%	1,56 (1,29 - 1,88)	0,000	1,91 (0,92 - 3,94)	0,08
Não	288	138	48%				
Soropositivo para anti-HEV (IgG)**							
Sim	28	18	64%	1,24 (0,92 - 1,66)	ns	-	-
Não	321	167	52%				

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados. RP = Razão de Prevalência. IC = Intervalo de confiança.

** Análise multivariada por regressão logística apenas das variáveis com significância na análise univariada.

OR = *odds ratio*.

Fonte: Elaborado pela autora

Na análise univariada, residir no interior, não possuir rede de esgoto, já ter vivenciado enchente e, sobretudo, trabalhar com criação de animais representaram risco para exposição ao HAV. Sexo oral em geral foi “protetor”, se não diferenciamos a orientação sexual dos participantes. Na análise multivariada, apenas idade (dado não apresentado) e, possivelmente, contato com animais de criação mantiveram-se associados. Entre os alimentos pesquisados, comer peixe fresco frequentemente apresentou risco de exposição ao HAV ($p = 0,04$) (dado não apresentado).

Tabela 7. Fatores de risco para exposição ao HEV (soroprevalência anti-HEV IgG) dos candidatos à doação de sangue, HEMOBA, 2021-22.

Características	N*	n	Prev.	RP (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)**	Valor p
Total	463	33	7%	-	-	-	-
Doador de sangue							
Inapto	79	7	9%	1,31 (0,59 - 2,91)	ns	-	-
Apto	384	26	7%				
Sexo							
Masculino	242	20	8%	1,40 (0,72 - 2,76)	ns	-	-
Feminino	221	13	6%				
Aborto espontâneo							
Sim	36	3	8%	2,11 (0,57 - 7,76)	ns	-	-
Não	177	7	4%				
Renda mensal							
<1 - 3 SMs	259	24	9%	2,27 (1,04 - 4,94)	0,05	2,70 (1,17 - 6,26)	0,02
> 3 SMs	196	8	4%				
Residiu no interior							
Sim	191	19	10%	1,93 (0,99 - 3,76)	0,08	2,00 (0,95 - 4,20)	ns
Não	272	14	5%				
Escolaridade							
< 12 anos	47	3	6%	0,89 (0,28 - 2,79)	ns	-	-
≥ 12 anos	416	30	7%				
Sexo oral							
Sim	383	28	7%	1,02 (0,37 - 2,81)	ns	-	-
Não	56	4	7%				
Sexo anal							
Sim	197	18	9%	1,56 (0,80 - 3,06)	ns	-	-
Não	239	14	6%				
Sem rede de esgoto							
Sim	20	2	10%	1,47 (0,37 - 5,71)	ns	-	-
Não	440	30	7%				
Ja vivenciou enchentes							
Sim	88	6	7%	0,97 (0,40 - 2,34)	ns	-	-
Não	285	20	7%				
Hábito de ir a praia							
Sim	342	23	7%	0,89 (0,42 - 1,87)	ns	-	-
Não	119	9	8%				
Trabalha/trabalhou com criações de animais							
Sim	81	9	11%	1,76 (0,85 - 3,65)	ns	-	-
Não	381	24	6%				
Soropositivo para anti-HAV (IgG)**							
Sim	185	18	10%	1,60 (0,76 - 3,36)	ns	-	-
Não	164	10	6%				

* Total varia conforme a disponibilidade dos dados. RP = Razão de Prevalência. IC = Intervalo de confiança.

** Análise multivariada por regressão logística apenas das variáveis com significância na análise univariada.

OR = *odds ratio*.

Fonte: Elaborado pela autora

Na análise univariada, apenas renda < 1-3 salários-mínimos (SMs) e residir no interior representaram risco para exposição ao HEV. Na análise multivariada, idade (dado não apresentado) e baixa renda mantiveram-se associados. Entre os alimentos pesquisados, comer carne de caça frequentemente apresentou maior risco de exposição ao HEV ($p = 0,09$) (dado não apresentado).

6 DISCUSSÃO

Esta dissertação consiste em uma investigação de soroprevalência dos anticorpos anti-HAV IgG e anti-HEV IgM/IgG para diagnóstico da hepatite A e E, respectivamente, em candidatos a doação de sangue na cidade de Salvador-BA atendidos na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA). Apesar da HEMOBA captar mais de 1.000 doações/mês, tivemos dificuldades em integrar o número amostral proposto 640 participantes devido à pandemia da Covid-19 e, sobretudo, a falta de consultórios para entrevista. Deste modo, a amostra selecionada foi satisfatória para estimar as soroprevalências de ambas as viroses, mas não foi suficientemente grande para o estudo de associação com alguns fatores de risco.

Estudos em candidatos a doação de sangue são frequentes para determinar a carga de várias doenças como uma amostra de conveniência de base populacional (ANDRADE NETO et al., 2002; MIRANDA et al., 2019; PASSOS-CASTILHO et al., 2017b). Todavia, esta é uma população sabidamente enviesada por apresentar pessoas saudáveis, com idade mínima de 16 anos e máxima 69 anos, que impossibilitam análises nos extremos de idade. Em estudo de base populacional realizado em Florianópolis foi possível identificar que 30% dos participantes haviam feito doação de sangue em algum momento de suas vidas e apenas 6% das pessoas entrevistadas doaram sangue nos últimos 12 meses (MARIANO GISLON DA SILVA; KUPEK; PERES, 2013). Apesar disso, as estimativas de prevalência nesta população muitas vezes podem ser extrapoladas para a população em geral. Por exemplo, em um estudo realizado em Salvador para pesquisa do vírus da hepatite C (HCV) em doadores de sangue em 1995 e na população em geral em 2006 ambos foram de 1,5% (SANTANA, 1995; ZARIFE et al., 2006).

Não observamos grandes diferenças entre as características dos candidatos aptos e inapto à doação, exceto que a maioria dos inaptos foi do sexo feminino. Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul, examinando fichas de candidatos inaptos observou-se que 62% foram do sexo masculino. As principais causas de inaptidão foram a multiplicidade de parceiros sexuais e o comportamento de risco para o sexo masculino e hematócrito baixo para o feminino (LIMA ARRUDA et al., 2019; ROHR et al., 2012). Em nossa casuística, os homens convidados muitas vezes foram embora, enquanto as mulheres foram mais pacientes e aguardam para participar do estudo de modo que a maioria dos inaptos em nosso estudo foram mulheres.

A doação de sangue muitas vezes é referida como uma ação altruísta, para salvar vidas de pessoas que estão passando por alguma intervenção médica de grande porte como transfusões, transplantes assim como também pessoas que possuem doenças crônicas graves, e

é de suma importância para tratar pessoas feridas em emergências ou calamidades (BRASIL, 2017). Em nosso estudo, foi possível observar que os participantes possuem um perfil demográfico semelhante ao da população em geral de Salvador com maioria de afrodescendentes. Entretanto, observamos um alto grau de escolaridade (médio completo/superior, 90%) nesta população demonstrando que a educação pode estar associada ao altruísmo de doar sangue.

O anti-HAV IgG foi detectado em 55% dos participantes. Todavia, 23% podem ter sido fruto da vacina contra HAV (autorreferido). Em 2014, o Brasil introduziu programa de imunização universal contra o vírus da hepatite A (HAV) para crianças no segundo ano de vida, por meio de dose única da vacina de vírus inativado. Devido à alta taxa de soroconversão, normalmente não é necessário o teste pós vacina (FERREIRA et al., 2014b). A cobertura vacinal (CV) autorreferida pode ser considerada baixa quando comparado com a cobertura em crianças (>65%) que é o público alvo das campanhas (OLIVEIRA et al., 2022). A CV infantil variou consideravelmente no período de 5 anos posterior à implantação da vacina, mas evidenciou redução da incidência de hepatite A no mesmo período (DE BRITO; SOUTO, 2020). A CV autorreferida pode ser decorrente de viés de informação, mas sobretudo pela indisponibilidade da vacina no serviço público para adolescentes e adultos.

A soroprevalência de anti-HAV IgG foi estimada em 53% (IC% 47% - 58%) entre os participantes que não referiram vacina ou não souberam informar. A exposição ao HAV foi cumulativa conforme a idade e foi máxima na quarta e quinta década de vida, mantendo-se frequente mesmo entre os participantes maiores de 60 anos. Entre os indivíduos supostamente vacinados, foi observado que os anticorpos decaem de forma mais pronunciada (>50%) entre aqueles com idade menor ou igual a 30 anos. Desse modo, a manutenção dos anticorpos nas faixas etárias subsequentes pode ser decorrente de reexposição. A força de transmissão do HAV foi mais baixa que a relatada na Tunísia, por exemplo, onde foi observado um rápido aumento da prevalência durante a infância (47% em indivíduos com menos de 10 anos), adolescência (77% em nos indivíduos com 15 anos) e em indivíduos com 30 anos (97,1%) (AYOUNI et al., 2020). A prevalência do HAV varia conforme a idade, gênero e região demográfica entre 64,9% e 85,9% (ALVES et al., 2022; CAETANO et al., 2019).

A soroprevalência de anti-HEV IgG foi de 7% (33/464) (IC% 5% - 10%). Apesar de alguns participantes apresentarem alterações de transaminases, não foram detectados casos agudos com ou sem sorologia positiva para o anti-HEV IgM. A soroprevalência em doadores de sangue foi estimada em diferentes estados do Brasil: 2,3% no Paraná; 6,4% no Mato Grosso do Sul; 9,8% em São Paulo e 10,0% em Santa Catarina (BORTOLIERO et al., 2006; PASSOS-

CASTILHO et al., 2016, 2017b; WEIS-TORRES et al., 2022). É importante relatar que a realização de ensaios diagnósticos para hepatite E ainda é motivo de preocupação, podendo assim comprometer a comparação entre diferentes estudos de soroprevalência de HEV (ECHEVARRÍA et al., 2013b). Alguns autores discutiram que a variabilidade no desempenho dos ensaios para determinação do anti-HEV IgG poderiam ter um impacto sobre confiabilidade das taxas de soroprevalência estimadas da hepatite E (KODANI et al., 2017; SAULEDA et al., 2015; VOLLMER et al., 2016). Um estudo realizado em amostras de doadores de sangue testou HEV IgG e IgM usando diferentes imunoenaios enzimáticos (Wantai, Eruoimmune, diagnóstico de MP, Mikrogen immunoblot, teste rápido HEV-IgM). O desempenho de cada ensaio foi avaliado frente a um padrão de concordância com base em três ou mais resultados. Os ensaios HEV-IgG revelaram alta sensibilidade e especificidade (variando de 96,5 a 100%) e excelente concordância Kappa (0,88 a 0,95), exceto para *Euroimmun* ELISA (sensibilidade = 61,5%, kappa = 0,63). MP ELISA apresentou os maiores níveis de sensibilidade (100%) e especificidade (98,5%), sendo considerados superiores aos do ELISA Wantai (AL-SADEQ et al., 2018).

Como na hepatite A, a exposição ao HEV foi cumulativa conforme a idade e foi máxima na quarta década de vida. Porém observamos o decaimento da soroprevalência nas faixas etárias subsequentes indicando que os anticorpos anti-HEV IgG podem ter menor duração ou que as pessoas raramente sofrem reinfeção. Em contrapartida um estudo sobre Hepatite E e segurança da doação de sangue em países europeus selecionados mostrou que em alguns países da Europa a positividade do anti-HEV IgG aumenta com a idade e isto pode estar relacionado ao tipo de teste sorológico utilizado e outros fatores como consumo de carne de caça e consumo de águas não tratadas e entre outros... Em alguns doadores a soroprevalência foi maior em homens mais velhos (5,9% naqueles com idade > 50 anos vs 1,8% em doadores mais jovens) (DOMANOVIĆ et al., 2017).

Com relação aos exames laboratoriais, os marcadores de função hepática, AST e ALT que foram testados no nosso estudo, estiveram normais na grande maioria dos participantes, 95% e 97%, respectivamente, segundo o ministério da saúde as aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO) são considerados marcadores sensíveis de lesão do parênquima hepático, porém não são específicas para nenhum tipo de hepatite. A elevação da ALT/TGP normalmente é maior que da AST/TGO e já pode ser encontrada durante o período prodromico. Níveis mais elevados de ALT/TGP quando presentes não guardam ligação direta com a gravidade da doença. As aminotransferases, na fase mais aguda da doença, podem elevar-se dez vezes acima do limite superior da normalidade. Também podem ser encontradas outras alterações

inespecíficas como elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e discreta linfocitose casualmente com atipia linfocitária. (BRASIL, 2005).

A exposição ao HAV não foi associada com a exposição ao HEV que pode significar que essas infecções não compartilhem necessariamente os mesmos fatores de risco. Apesar de a principal via de transmissão do HAV e HEV ser fecal-oral alguns casos de hepatite ocorrem por TT (JANAHI et al., 2020; LIMA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO OSWALDO CRUZ. RIO DE JANEIRO, 2021). Os riscos relacionados à TT de sangue e hemoderivados podem estar relacionados a causas endógenas, o sangue do doador estando contaminado e não sendo detectado por presença de janela imunológica ou doença assintomática; ou até mesmo causas exógenas, causando contaminações durante o processamento e armazenamento da amostra, má manipulação e armazenamento dos produtos do sangue (BORDIN J O et al., 2007). Apesar da alta soroprevalência do HAV, o risco de TT-HAV calculado por meio da proporção entre o número de bolsas de sangue potencialmente transmissivas (HAV-RNA detectável) e o número total de bolsas liberadas para doação no Rio de Janeiro foi pequeno (0,17%) (LIMA; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO OSWALDO CRUZ. RIO DE JANEIRO, 2021). O risco TT-HEV pode ser considerado ainda mais baixo (0,01% - 0,13%) (BOLAND et al., 2019a; SAULEDA et al., 2015). Em nosso estudo, os doadores de sangue não apresentaram riscos de exposição por TT de sangue, órgãos e doenças crônicas. Entretanto, foram frequentes vias esporádicas de contaminação como uso por *piercing*, tatuagem, cirurgias, tratamento dentário que poderiam permitir contrair tanto TT-HAV quanto a TT-HEV aos receptores de sangue e hemoderivados. Na triagem clínica, alguns destes fatores de risco são condições e impedimento temporário a depender do tempo em que foram realizados BRASIL, 2017). Vale ressaltar que os bancos de sangue no Brasil não realizam exames laboratoriais para triagem do HAV e HEV que poderiam ajudar a prevenir a disseminação generalizada destes vírus. Em países industrializados, tais como, Alemanha, França, Reino Unido e Holanda, pelo menos o HEV já tem sido pesquisado tanto por sorologia como por NATs (BOLAND; MARTINEZ; POMEROY; O&APOS; FLAHERTY, 2019).

Neste estudo a maioria das pessoas revelaram que consomem bebidas alcólicas. Devido ao sinergismo entre o etilismo e as infecções por vírus de hepatites, sobretudo aqueles que infectam cronicamente o fígado como o HBV e HCV, isto poderia ser um problema para o desenvolvimento de doença de fígado (DOLGANIUC, 2015). Um candidato “apto” relatou o uso de drogas ilícitas injetáveis sem compartilhamento de seringa. Esta deveria ser uma condição de inaptidão definitiva que pode ter passado despercebida na triagem clínica (BRASIL, 2017)]. Além disso, outros onze candidatos “aptos” revelaram ter usado drogas

inaláveis com compartilhamento de canudinho e dezessete sem compartilhamento. Não está claro se a triagem considera uso de drogas inaláveis como uma condição de inaptidão definitiva, pois apenas um candidato nessa situação foi considerado inapto. Infelizmente, como a maioria das doações são espontâneas, muitas vezes sem vínculo familiar, os doadores de sangue omitem informações na triagem clínica apenas com o objetivo de realizar os testes laboratoriais gratuitamente (PBC, 2004). Outros vírus são comumente achados em usuários de drogas e estão relacionados ao sexo desprotegido, e apresentam muitos agravos à saúde como exemplo infecções pelo HIV, HBV, HCV e sífilis (BAIA et al., 2022; SILVA et al., 2010). Porém, para estas agentes infecciosos há triagem laboratorial, que não acontece com o HAV e HEV.

Um estudo sobre a epidemiologia e transmissão das infecções pelos HAV e HEV nos Estados Unidos relatou que surtos de hepatite A continuam a ocorrer em populações de alto risco, como HSH, sem-teto e pessoas que usam drogas ilícitas, e parecem ser mais graves em populações mais velhas e populações com condições médicas subjacentes, porém pouco é sabido sobre o HEV. (HOFMEISTER; FOSTER; TESHLE, 2019a). Um estudo realizado sobre surtos de hepatite A na UE entre 2016 e 17 em pessoas não vacinadas, descreveu um surto de HAV entre homens que fazem sexo com homens que viajaram para a Espanha (NDUMBI et al., 2018). Com relação a comportamento sexual a maioria dos participantes do nosso estudo tem vida sexual ativa, fazem tanto sexo oral quanto anal e a maioria não faz uso de preservativo de forma regular. Apesar do HAV e HEV não serem considerados ISTs, existe o risco de transmissão fecal-oral durante o sexo oral-anal. Em nosso estudo, não investigamos a orientação sexual dos participantes e nossas análises não evidenciaram associação entre exposição ao HAV/HEV e comportamento sexual de risco.

O HAV e HEV estão entre as doenças infecto-parasitárias relacionadas ao saneamento inadequado (DRSAI). O indicador de morbi/mortalidade por doenças diarreicas tem sido amplamente empregado por estudos de impacto do saneamento. Outros indicadores ainda são citados, tais como, estado nutricional; nematoides intestinais; doenças oculares; doenças dermatológicas (NUGEM, 2015). Apesar dos participantes informarem boa cobertura nos serviços de água tratada e rede de esgoto, exposição pelo HAV foi associada ter vivenciado enchentes/inundações e não possuir uma rede de esgoto adequada. As inundações, quando associadas ao lançamento de esgoto não tratado em rios e a disposição inadequada do lixo, podem causar sérios problemas sanitários e de saúde pública além de contribuir para disseminar doenças de veiculação hídrica, aumentando a incidência de leptospirose, de hepatite A, de diarreias e outras (GAO et al., 2016; PAL et al., 2016).

O único fator de risco comum à exposição pelo HAV e HEV foi morar no interior, mas esta associação foi descartada pela análise multivariada. Do mesmo modo, a associação entre exposição ao HAV e trabalho/criação de animais de rebanho. Um estudo de soroprevalência das hepatites A e E realizado em uma comunidade rural no Amazonas revelou altas soropositividade de anti-HAV IgG (82,9%) e anti-HEV IgG (12,9%), com casos positivos de anti-HEV IgM, confirmando que estas infecções são endêmicas em algumas regiões do país (VITRAL et al., 2014b). Neste estudo, os autores chamam a atenção para a associação com aumento da idade e aglomeração no domicílio. É importante destacar que HAV é restrito ao ser humano, enquanto o HEV é considerado uma zoonose transmitida de porcos e outros mamíferos silvestres (HOFMEISTER; FOSTER; TESHLE, 2019b). Mais raramente, as hepatites A e E podem ser transmitidas ao homem pelos primatas não humanos principalmente por via fecal-oral; portanto, animais portadores do vírus podem, em domicílio, contaminar o ambiente, os alimentos e, conseqüentemente, as pessoas (PEREIRA et al., 2010). Apenas 4% dos participantes tiveram contato com porcos e esta casuística não nos permitiu avaliar o risco de exposição ao HEV. Deste modo, se houve transmissão do HAV ou HEV no ambiente rural, esta pode ter ocorrido pela contaminação ambiental, pela falta de higiene, manipulação de alimentos, esgoto e animais infectados (BOSCH; PINTÓ; GUIX, 2016). Seria interessante realizarmos outros estudos com o homem do campo para confirmar ou refutar estas associações.

Uma análise independente foi realizada sobre preferência alimentar. Entre os alimentos pesquisados no nosso estudo, comer peixe fresco frequentemente apresentou risco de exposição ao HAV. Infecções de HAV de pessoa para pessoa são responsáveis pela maioria dos surtos nos países desenvolvidos enquanto infecções por alimentos em geral levam a casos esporádicos. Porém, vários surtos relativamente recentes em países desenvolvidos foram associados a alimentos contaminados, tais como, frutas vermelhas e vegetais congelados e alimentos prontos para consumo (SEVERI et al., 2015; VILAPLANA et al., 2021) e mariscos (PINTÓ; COSTAFREDA; BOSCH, 2009). Por outro lado, foi associado com HEV consumo de carne de caça. A hepatite E representa um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, onde frequentemente está relacionada a surtos associados principalmente ao consumo de água contaminada. Durante os últimos anos, um número crescente de casos esporádicos também foi descrito em países industrializados pelo consumo de carne de porco, javali ou veado (RUGGERI et al., 2013). O contato próximo com suínos ou o consumo de carne de porco malcozida pode ser um mecanismo significativo de aquisição de HEV em países desenvolvidos (TEI et al., 2003).

A hepatite A pode ser prevenida através da vacinação, porém a vacina HEV 239 licenciadas na China não está disponível em nosso meio. Portanto, para prevenir a TT-HAV e HEV seria necessário implementar métodos de triagem em banco de sangue. Nosso estudo, identificou a presença de inúmeros participantes soropositivos para os anticorpos anti-HAV IgG e anti-HEV IgG, porém nenhum foi positivo para anti-HEV IGM. Considerando que candidatos a doação de sangue supostamente são saudáveis, seria mais difícil encontrar pessoas em fase aguda ou mesmo convalescente. De qualquer forma, há circulação destes vírus em nosso meio por isso a importância pela busca de marcadores e métodos sensíveis para triagem em bancos de sangue a fim de prevenir a transmissão de agentes infecciosos aos receptores e não pecarmos por negligência.

7 CONCLUSÃO

- A carga da hepatite A foi maior do que da hepatite E, mesmo havendo vacina contra HAV disponível (53% vs 7%).
- A soroprevalência tanto do HAV quanto do HEV aumentaram com a idade.
- Morar no interior, não ter acesso a rede de esgoto e trabalhar com animais de criação foram associados com exposição ao HAV.
- Baixa renda, morar no interior e comer carne de caça foram associados com exposição ao HEV.
- Apesar, de termos estimado a soroprevalência da hepatite A e E, um estudo mais robusto necessitaria ser realizado para firmar os riscos de infecção para HAV e HEV.

REFERÊNCIAS

- ADLHOCH, C. et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. **Journal of Clinical Virology**, v. 82, p. 9–16, 2016.
- AL-SADEQ, D. W. et al. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, n. 4, p. 466–480, 1 abr. 2018.
- ALVENTOSA MATEU, C.; URQUIJO PONCE, J. J.; DIAGO MADRID, M. An outbreak of acute hepatitis due to the hepatitis A virus in 2017: are we witnessing a change in contagion risk factors? **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 110, p. 675–676, 3 set. 2018.
- ALVES, N. G. et al. Soroprevalência e fatores de risco das hepatites A, B e C em uma unidade de referência de doenças infecciosas e parasitárias especiais, em Belém, estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 13, n. 0, p. 202200942–2176, jul. 2022.
- ANDRADE NETO, J. L. et al. HIV prevalence among blood donors in a blood bank in Curitiba (Brazil). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 15–21, 2002.
- 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.
- AYOUNI, K. et al. Hepatitis a virus infection in Central-West Tunisia: an age structured model of transmission and vaccination impact. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, 26 ago. 2020.
- BAIA, K. L. N. et al. Syphilis and Co-Infections with HIV-1, HBV, and HCV among People Who Use Crack-Cocaine in Northern Brazil. **Pathogens**, v. 11, n. 9, p. 1055, 16 set. 2022.
- BERGLØV, A.; HALLAGER, S.; WEIS, N. Hepatitis E during pregnancy: Maternal and foetal case-fatality rates and adverse outcomes-A systematic review. **Journal of viral hepatitis**, v. 26, n. 11, p. 1240–1248, 1 nov. 2019.
- BLASCO-PERRIN, H. et al. Hepatitis E, the neglected one. **Liver International**, v. 36, n. November 2015, p. 130–134, 2016a.
- BLASCO-PERRIN, H. et al. Hepatitis E, the neglected one. **Liver International**, v. 36, n. November 2015, p. 130–134, 2016b.
- BLASCO-PERRIN, H. et al. Hepatitis E, the neglected one. **Liver International**, v. 36, n. November 2015, p. 130–134, jan. 2016c.
- BOLAND, F. et al. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. **Transfusion Medicine and Hemotherapy: Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie**, v. 46, n. 2, p. 95–103, 14 mar. 2019a.
- BOLAND, F. et al. Blood Donor screening for hepatitis E virus in the European Union. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 95–103, 1 abr. 2019b.

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.

BOSCH, A.; PINTÓ, R. M.; GUIX, S. Foodborne viruses. **Current Opinion in Food Science**, v. 8, p. 110–119, 1 abr. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília / DF: MS, 2008. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria do Ministério da Saúde Nº05 de 2017**. Brasília: MS, 2017. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/Portaria_Consolidacao_5_28_SETEMBRO_2017.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doação de Sangue**. Brasília: MS, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue>>. Acesso em: 17 jan. 2023.

CAETANO, K. A. A. et al. Hepatotropic viruses (hepatitis A, B, C, D and E) in a rural Brazilian population: prevalence, genotypes, risk factors and vaccination. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 114, n. 2, p. 91–98, 14 out. 2019.

CAO, D.; MENG, X.-J. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. **Emerging Microbes & Infections**, v. 1, n. 8, p. e17, 2012.

CHEUNG, C. K. M. et al. Transfusion-transmitted hepatitis E: What we know so far? **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 1, p. 47, 1 jan. 2022.

COVAS, D. TADEU.; LANGHI JÚNIOR, D. M.; BORDIN, J. ORLANDO. Hemoterapia fundamentos e prática. 2007.

DALTON, H. R. et al. Hepatitis E virus and neurological injury. **Nature Reviews Neurology** 2015 12:2, v. 12, n. 2, p. 77–85, 29 dez. 2015.

DALTON, H. R. et al. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 6, p. 1256–1271, 2018.

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 BRITO, W. I.; SOUTO, F. J. D. Vacinação universal contra hepatite A no Brasil: análise da cobertura vacinal e da incidência cinco anos após a implantação do programa. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. 1–13, 6 jul. 2020.

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

DENNER, J. **Hepatitis e virus (HEV) - The future**. *Viruses*MDPI AG., mar. 2019.

DOLGANIUC, A. Alcohol and Viral Hepatitis: Role of Lipid Rafts. **Alcohol Research: Current Reviews**, v. 37, n. 2, p. 299, 27 jun. 2015.

DOMANOVIĆ, D. et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? **Euro surveillance**, v. 22, n. 16, p. 6 30514-13, 20 abr. 2017.

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. 2013a.

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. 2013b.

EL-MOKHTAR, M. A.; SAYED, I. M. Model systems for studying extrahepatic pathogenesis of hepatitis E virus. Current knowledge and future directions. **Reviews in medical virology**, v. 31, n. 6, 1 nov. 2021.

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, 2014a.

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, 2014b.

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.

FRITZ-WELTIN, M. et al. Hepatitis E virus as a trigger for Guillain-Barré syndrome. **BMC neurology**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

Fundação Pró-Sangue. Disponível em:

<https://www.prosangue.sp.gov.br/artigos/requisitos_basicos_para_doacao.html>. Acesso em: 17 jan. 2023.

GALLIAN, P. et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 11, p. 1914, 1 nov. 2014.

GAO, L. et al. Projections of hepatitis A virus infection associated with flood events by 2020 and 2030 in Anhui Province, China. **International journal of biometeorology**, v. 60, n. 12, p. 1873–1884, 1 dez. 2016.

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.

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.

HARMENING, D. M. **Técnicas modernas em banco de sangue e transfusão**. p. 594–594, 2006.

HARRISON, L.; DICAPRIO, E. Hepatitis E virus: an emerging foodborne pathogen. **Frontiers in Sustainable Food Systems**, v. 2, p. 14, 8 maio 2018.

HERING, T. et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. **Journal of medical virology**, v. 86, n. 6, p. 948–53, jun. 2014.

HEWITT, P. E. et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9956, p. 1766–1773, 15 nov. 2014a.

HEWITT, P. E. et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9956, p. 1766–1773, 15 nov. 2014b.

HOFMEISTER, M. G.; FOSTER, M. A.; TESHALE, E. H. Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 9, n. 4, 1 abr. 2019a.

HOFMEISTER, M. G.; FOSTER, M. A.; TESHALE, E. H. Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 9, n. 4, 1 abr. 2019b.

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

JIN, H. et al. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiology & Infection**, v. 144, n. 10, p. 2098–2106, 1 jul. 2016.

KAMAR, N. et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. **Gastroenterology**, v. 139, n. 5, p. 1612–1618, nov. 2010.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 1, p. 116–138, 2014a.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 1, p. 116–138, 2014b.

KHUROO, M.; KHUROO, M.; KHUROO, N. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. **Viruses**, v. 8, n. 9, p. 253, 20 set. 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, 2016b.

KODANI, M. et al. Variability in the performance characteristics of IgG anti-HEV assays and its impact on reliability of seroprevalence rates of hepatitis E. **Journal of medical virology**, v. 89, n. 6, p. 1055–1061, 1 jun. 2017.

KRAMVIS, A.; KEW, M. C. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. **Hepatology Research**, v. 37, n. SUPPL. 1, p. S9–S19, jul. 2007.

KREBS, L. S. et al. Shifting susceptibility to hepatitis A among children and adolescents over the past decade. **J Pediatr (Rio J)**, v. 87, n. 3, p. 213–218, 2011.

LAPA, D.; CAPOBIANCHI, M.; GARBUGLIA, A. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 10, p. 25711–25743, 27 out. 2015.

LEE, G. H. et al. Chronic Infection with Camelid Hepatitis e Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. **Gastroenterology**, v. 150, n. 2, p. 355- 357.e3, 1 fev. 2016.

LEE, J.-J. et al. Encephalitis Associated with Acute Hepatitis A. **Journal of Epilepsy Research**, v. 1, n. 1, p. 27, 25 mar. 2011.

LEONI, S. et al. Viral hepatitis: Innovations and expectations. **World journal of gastroenterology**, v. 28, n. 5, p. 517–531, 7 fev. 2022.

LIMA ARRUDA, A. B. et al. Fatores das triagens pré-clínica e clínica que impedem a doação de sangue. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5078–5090, 2019.

LIMA, M. M. DE S.; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. INSTITUTO OSWALDO CRUZ. RIO DE JANEIRO, R. BRASIL. Avaliação da incidência e do risco de transmissão residual do vírus da hepatite A e do parvovírus B19 por transfusão sanguínea no estado do Rio de Janeiro. 2021.

LIN, K. Y. et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 20, p. 3589, 5 maio 2017.

LIU, H.; MA, Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. **Brain and behavior**, v. 10, n. 1, 1 jan. 2020.

LYRA, A. C. et al. HEV, TTV and GBV-C/HGV markers in patients with acute viral hepatitis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 5, p. 767–775, 2005.

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.

MARIA BONAMETTI, A. et al. Seroprevalence for hepatitis E Virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the regional blood bank of Londrina, State Of Paraná, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**. [s.l: s.n.].

MARIANO GISLON DA SILVA, R.; KUPEK, E.; PERES, K. G. Prevalência de doação de sangue e fatores associados em Florianópolis, Sul do Brasil: estudo de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 10, p. 2008–2016, out. 2013.

MENON, D.; JAGTAP, S. A.; NAIR, M. D. Guillain-Barré syndrome following acute viral hepatitis A. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 5, n. 2, p. 204, 2014.

MIRANDA, D. L. P. et al. Seroprevalence of Trypanosoma cruzi infection among blood donors in the state of Bahia, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1–7, 2019.

MORI, Y.; MATSUURA, Y. Structure of hepatitis E viral particle. **Virus Research**, v. 161, n. 1, p. 59–64, out. 2011.

NDUMBI, P. et al. Surveillance and outbreak report Members of the European Hepatitis A Outbreak Investigation Team 28. p. 1, 2016.

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.

NUGEM, R. DE C. **Doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado (DRSAI) em Porto Alegre - RS**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.

OLIVEIRA, G. C. C. F. DE et al. Cobertura vacinal infantil de hepatite A, tríplice viral e varicela: análise de tendência temporal em Minas Gerais, Brasil. **Rev. bras. epidemiol**, v. 25, p. e220010–e220010, 2022.

PAL, S. et al. An outbreak of hepatitis A virus among children in a flood rescue camp: A post-disaster catastrophe. **Indian journal of medical microbiology**, v. 34, n. 2, p. 233–236, 1 abr. 2016.

PARANÁ, R. et al. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in northeastern Brazil: Etiology and natural history. **Hepatology**, v. 30, n. 1, p. 289–293, 1999.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 468–470, [s.d.].

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. **Journal of medical virology**, v. 88, n. 2, p. 361–364, 1 fev. 2016.

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. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 535–539, 1 set. 2017a.

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, 1 set. 2017b.

PBC, R. **Eficácia da triagem clínica de doadores de sangue da Fundação HEMOPE como método preventivo de doenças transmitidas por transfusão**. Dissertação de Mestrado em saúde coletiva—[s.l.] UFPE, 2004.

PEREIRA, F. E. L.; GONÇALVES, C. S. [Hepatitis A]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 387–400, 2003a.

PEREIRA, F. E. L.; GONÇALVES, C. S. [Hepatitis A]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 387–400, 2003b.

PEREIRA, L. M. M. B. et al. Prevalence of hepatitis a in the capitals of the states of north, southeast and south regions of brazil: Decrease in prevalence and some consequences. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 63, 2021.

PEREIRA, W. L. A. et al. Ocorrência de hepatites virais, helmintíases e protozooses em primatas neotropicais procedentes de criação domiciliar: afecções de transmissão fecal-oral com potencial zoonótico. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 57–60, set. 2010.

PÉREZ-GRACIA, M. T.; SUAY-GARCÍA, B.; MATEOS-LINDEMANN, M. L. Hepatitis E and pregnancy: current state. **Reviews in Medical Virology**, v. 27, n. 3, p. e1929, 1 maio 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.

PINTÓ, R. M. et al. Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 1174, 2021.

PINTÓ, R. M.; COSTAFREDA, M. I.; BOSCH, A. Risk assessment in shellfish-borne outbreaks of hepatitis A. **Applied and environmental microbiology**, v. 75, n. 23, p. 7350–7355, dez. 2009.

PISCHKE, S. et al. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 678–679, 1 ago. 2014.

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. 861–70, [s.d.].

ROHR, J. I. et al. Perfil dos candidatos inaptos para doação de sangue no serviço de hemoterapia do hospital Santo Ângelo - RS - BRASIL. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, v. 41, n. 1, p. 27–35, 30 mar. 2012.

ROSTAINING, L. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. **Transplantation**, v. 59, n. 10, p. 1426–31, 27 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.

SANTANA, N. P. DE. **Significado da anti-VHC em doares de sangue na cidade DO Salvador, Bahia**. [s.l: s.n.].

SAULEDA, S. et al. **Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain)**. **Transfusion** Blackwell Publishing Inc., 1 maio 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403913/>>. Acesso em: 23 mar. 2021.

SAYED, I. M. Dual infection of hepatitis A virus and hepatitis E virus: what is known? **Viruses**, v. 15, n. 2, 1 fev. 2023.

SEIFOLESAMI, M. An update of the incidence of fulminant hepatitis due to viral agents during pregnancy. **Interventional Medicine and Applied Science**, v. 10, n. 4, p. 210–212, 1 dez. 2018.

SEVERI, E. et al. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. **Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 20, n. 29, 23 jul. 2015.

SILVA, M. B. S. et al. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus among injecting drug users from Salvador-BA, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 3, p. 299–303, maio 2010.

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.

THURSZ, M.; FONTANET, A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. **Nature Publishing Group**, v. 11, p. 28–35, 2014.

VILAPLANA, T. G. et al. Hepatitis A outbreak associated with consumption of dates, England and Wales, January 2021 to April 2021. **Eurosurveillance**, v. 26, n. 20, p. 2100432, 20 maio 2021.

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. 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.

VOLLMER, T. et al. Monitoring of anti-hepatitis e virus antibody seroconversion in asymptotically infected blood donors: systematic comparison of nine commercial anti-hev igm and igg assays. **Viruses**, v. 8, n. 8, 22 ago. 2016.

WANG, Y. et al. Chronic hepatitis E in a renal transplant recipient: the first report of genotype 4 hepatitis E virus caused chronic infection in organ recipient. **Gastroenterology**, v. 154, n. 4, p. 1199–1201, 1 mar. 2018a.

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**, v. 26, n. 2, 1 mar. 2022.

WHO. **Hepatitis A**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>>. Acesso em: 5 jun. 2023a.

WHO. **Hepatitis E**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>>. Acesso em: 5 jun. 2023b.

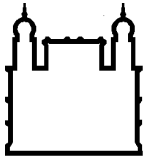
WOO, P. C. Y. et al. New hepatitis E virus genotype in bactrian camels, Xinjiang, China, 2013. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 12, p. 2219, 1 dez. 2016.

YIN, X.; LI, X.; FENG, Z. Role of envelopment in the HEV life cycle. **Viruses**, v. 8, n. 8, p. 229, 18 ago. 2016.

ZARIFE, M. A. S. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 7, p. 663–668, 2006.

ZHANG, L.-Q. et al. Simple and rapid detection of swine hepatitis E virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. **Archives of Virology**, v. 157, n. 12, p. 2383–2388, 2 dez. 2012.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para candidatos aptos a doação de sangue pela triagem clínica



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

Título do Projeto: Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e E (HEV) em doadores de sangue em Salvador- BA

Coordenador: Dr Luciano Kalabric Silva

Você está sendo convidado a participar do estudo intitulado, “PREVALÊNCIA DOS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS A DOAÇÃO DE SANGUE EM SALVADOR-BA”. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de anticorpos contra o HAV e HEV em candidatos a doação de sangue em Salvador-BA atendidos na HEMOBA. Alguns anticorpos revelam que o senhor(a) está imune a estes agentes e outros que a infecção é recente.

Para participar você deve (1) assinar duas vias deste termo de consentimento (uma via ficará com você e a outra com o pesquisador); (2) autorizar o conhecimento dos demais exames de triagem sorológicos para doação de sangue, tais como, teste para HIV, Hepatite B, Hepatite C, Sífilis, Doença de Chagas e HTLVII; (3) responder a um questionário com perguntas demográficas e epidemiológicas; e (4) permitir a realização dos testes anti-HAV IgM/IgG e anti-HEV IgM/IgG na bolsa de sangue.

Esta é uma pesquisa de risco mínimo. Os exames propostos nesta pesquisa serão realizados em amostras de sangue coletadas pelo serviço de banco de sangue por profissionais qualificados. Com essa pesquisa pretendemos saber se você têm ou não anticorpos contra o HAV e/ou HEV, ou se você ainda tem infecção por estes vírus. Os resultados tem como finalidade a pesquisa científica e não serão utilizados para fins de diagnóstico. Caso queira, uma cópia dos resultados dos exames poderá ser solicitada por você a qualquer tempo. Apresentando um exame positivo para HAV e/ou HEV, o serviço social da HEMOBA poderá entrar em contato com você para encaminhamento médico.

Rúbrica do pesquisador

Rúbrica do participantes

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 os exames laboratoriais realizados 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, através dos contatos descritos ao final deste termo. Caso precise de outros esclarecimentos poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CEP-CPqGM), que aprovou o estudo. Os contatos do CEP também estão ao final deste termo.

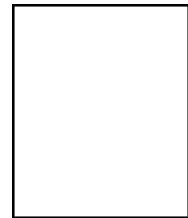
Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento médico. Sei que meu nome não será divulgado e que não terei despesas.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

() concordo em participar deste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos riscos, desconfortos e benefícios todos acima descritos;

() autorizo, também, que o material biológico e os dados coletados através da entrevista sejam armazenados _____, e;

() autorizo o descarte das amostras após a conclusão da pesquisa.

Salvador-BA, _____/_____/_____



Nome do participante _____

Impressão digital do voluntário, pais ou responsáveis legais (caso necessário)

Assinatura do participante _____

Rúbrica do pesquisador

Rúbrica do participantes

Assinatura do pesquisador _____

Assinatura de testemunhas: _____

Contatos:

Pesquisador:

Dr. Luciano Kalabric Silva

Tel.: 71-3176-2354

E-mail: kalabric@bahia.fiocruz.br

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-
BA

R. Waldemar Falcão, 121, Candeal de Brotas

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-CPqGM):

Dr. Carlos Gustavo Regis da Silva (Coordenador)

Tel.: 71-3176-2285

E-mail: cep@bahia.fiocruz.br

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-
BA

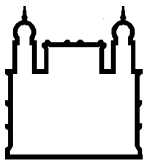
R. Waldemar Falcão, 121, Candeal de Brotas

Horário de funcionamento: Segunda a sexta das
13h às 17h

Rúbrica do pesquisador

Rúbrica do participantes

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para candidatos inaptos a doação de sangue (triagem clínica)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

Título do Projeto: Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e E (HEV) em doadores de sangue em Salvador- BA

Coordenador: Dr Luciano Kalabric Silva

Você está sendo convidado a participar do estudo intitulado, “PREVALÊNCIA DOS VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) E VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS A DOAÇÃO DE SANGUE EM SALVADOR-BA”. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de anticorpos contra o HAV e HEV em candidatos a doação de sangue em Salvador-BA atendidos na HEMOBA. Alguns anticorpos revelam que o senhor(a) está imune a estes agentes e outros que a infecção é recente.

Para participar você deve (1) assinar duas vias deste termo de consentimento (uma via ficará com você e a outra com o pesquisador); (2) autorizar o conhecimento dos demais exames de triagem sorológicos para doação de sangue, tais como, teste para HIV, Hepatite B, Hepatite C, Sífilis, Doença de Chagas e HTLVII; (3) responder a um questionário com perguntas demográficas e epidemiológicas; e (4) permitir a coleta de uma amostra de 5 mL de sangue (equivalente a 2 colheres de chá) para realização dos testes anti-HAV IgM/IgG e anti-HEV IgM/IgG na bolsa de sangue.

Esta é uma pesquisa de risco mínimo. Entretanto, a coleta de sangue pode ocasionar pequeno desconforto, mancha roxa, reação ou dor local. A fim de proteger os participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais bem treinados da unidade de saúde. Com essa pesquisa pretendemos saber se você tem ou não anticorpos contra o HAV e/ou HEV, ou se você ainda tem infecção por estes vírus. Os resultados tem como finalidade a pesquisa científica e não serão utilizados para fins de diagnóstico. Caso queira, uma cópia dos resultados dos exames poderá ser solicitada por você a qualquer tempo. Apresentando um exame positivo para HAV e/ou HEV, o serviço social da HEMOBA poderá entrar em contato com você para encaminhamento médico.

Rúbrica do pesquisador

Rúbrica do participantes

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 os exames laboratoriais realizados 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, através dos contatos descritos ao final deste termo. Caso precise de outros esclarecimentos poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CEP-CPqGM), que aprovou o estudo. Os contatos do CEP também estão ao final deste termo.

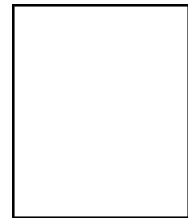
Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento médico. Sei que meu nome não será divulgado e que não terei despesas.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

() concordo em participar deste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos riscos, desconfortos e benefícios todos acima descritos;

() autorizo, também, que o material biológico e os dados coletados através da sejam armazenados para pesquisas futuras, e;

() autorizo o descarte das amostras após a conclusão da pesquisa.

Salvador-BA, _____/_____/_____



Nome do participante _____

Impressão digital do voluntário, pais ou responsáveis legais (caso necessário)

Assinatura do participante _____

Rúbrica do pesquisador

Rúbrica do participantes

Assinatura do pesquisador _____

Assinatura de testemunhas: _____

Contatos:

Pesquisador:

Dr. Luciano Kalabric Silva

Tel.: 71-3176-2354

E-mail: kalabric@bahia.fiocruz.br

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-
BA

R. Waldemar Falcão, 121, Candeal de Brotas

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-CPqGM):

Dr. Carlos Gustavo Regis da Silva (Coordenador)

Tel.: 71-3176-2285

E-mail: cep@bahia.fiocruz.br

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ-
BA

R. Waldemar Falcão, 121, Candeal de Brotas

Horário de funcionamento: Segunda a sexta das
13h às 17h

Rúbrica do pesquisador

Rúbrica do participantes

Apêndice C - Questionário demográfico e epidemiológico

A parte.

O QUE É HEPATITE?

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes vírus (designados por letras A, B, C, D de delta, e E) que têm em comum o hepatotropismo primário. Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, porém retratam relevantes divergências epidemiológicas e quanto ao seu curso



Fonte: Google Imagens

HEPATITE A(HAV) e E (HEV):

O HAV e o HEV causam doenças indistinguíveis sem a realização dos testes sorológicos. Tanto a hepatite A quanto a hepatite E causam uma infecção aguda autolimitada, que variam em gravidade leve a fulminante

SINTOMAS:

Quando ocorre sintomas a Hepatite A causa: náusea, vômitos, mal-estar, febre baixa, fezes pálidas, urina escura, e perda do apetite. A hepatite E aguda normalmente apresenta sintomas limitados ou nenhum sintoma.

TRANSMISSÃO:

As hepatites virais podem ser classificadas de acordo com: sua via de transmissão principal, em fecal-oral, causada pelos vírus da hepatite A (HAV) e E. Os vírus de transmissão parenteral são pesquisados regularmente em candidatos à doação de sangue ou em ambientes ambulatoriais, enquanto o HAV e HEV, raramente, são diagnosticados e suas prevalências são sub-estimadas.



DIAGNÓSTICO:

Exames de sangue. Quanto antes diagnosticado, melhor o prognóstico.

Não existe vacina para Hepatite E .

O Ministério da saúde irá incluir a vacina contra o vírus da Hepatite A no Calendário Nacional de Vacinação do Sistema Unico de Saúde.(SUS)



TRATAMENTO:

Para ambas hepatites, 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 uso de drogas hepatotóxicas.

A hospitalização é adequada nos quadros acentuados de vômitos, coagulopatias graves, sinais de encefalopatia hepática e outras situações de risco



28 de Julho é comemorado o Dia Mundial ao Combate às Hepatites Virais.



Fonte: Google Imagens 4

PROJETO:

O objetivo deste estudo é determinar a soroprevalência do anti-HEV IgM/IgG em candidatos a doação de sangue em Salvador-Brasil, e avaliar fatores de risco para exposição a estes agentes

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 pregressa (IgG reagente) ou atual (IgM reagente ou RNA detectável) por um vírus que causa hepatite.

Os participantes que apresentarem anticorpos IgM reagentes ou apresentarem RNA detectável serão convidados pelo serviço social da HEMOBA e encaminhados para consulta com um médico especialista na HEMOBA ou HUPES que solicitará os exames confirmatórios.

QUESTIONÁRIO

Serão feitos questionários de-identificados, codificados, 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

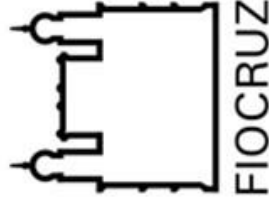
Uma alíquota de 5 mL de soro deste material será utilizado para a triagem laboratorial visando prevenir a propagação de doenças como parte da rotina da HEMOBA. Uma alíquota de cerca de 1 mL será utilizada para a realização dos exames sorológicos anti-HAV e anti-HEV dos tipos IgG e IgM e a outra alíquota de 1 mL será congelada em freezer - 70°C até a sua utilização para prevenir a degradação do HEV-RNA. A coleta será realizada por um profissional de saúde capacitado da própria HEMOBA.

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.

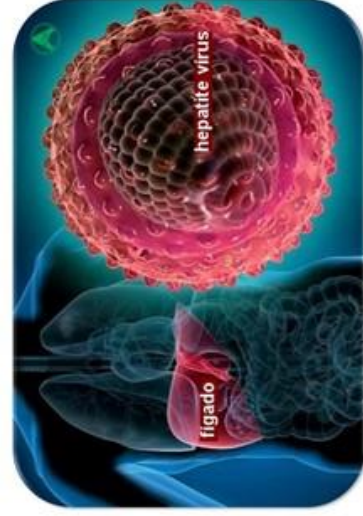
Nota de rodapé:

- 1- Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2238-3182.20140038>>.
- 2Disponível-<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000400010&lng=pt&nrm=iso&lng=pt>.
- 3-Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192058>>. Acesso em: 12 set. 2018.



Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e vírus da hepatite E (HEV) em candidatos a doação de sangue

Folder vinculado ao projeto "Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e vírus da hepatite E (HEV) em candidatos a doação de sangue em Salvador-BA"



Fonte: Google Imagens 1

Anexo A – Carta de apoio da HEMOBA



Salvador, 28 de Setembro de 2018

CARTA DE ANUÊNCIA

A Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia, representada pelo Diretor Geral Dr. Fernando Luiz Vieira de Araujo, está ciente dos termos do trabalho e concorda com a realização da pesquisa intitulada: **”Prevalência dos vírus da hepatite A (HAV) e vírus da hepatite E (HEV) em candidatos a doação de sangue em Salvador-Ba”**, a ser realizado pela biomédica Daniela Santana Mendes, sobre orientação do coordenador e pesquisador Dr. Luciano Kalabric, com a colaboração da Dra. Nelma Santana, medica da HEMOBA.

FERNANDO LUIZ VIEIRA DE ARAUJO

Diretor Geral



Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia – HEMOBA
Ladeira do Hospital Geral, s/n, Brotas, Salvador – BA | CEP: 40.286-240
direg.hemoba@hemoba.ba.gov.br
(71) 3116-5600
www.hemoba.ba.gov.br