



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

LÍLIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAÚJO

**Soroprevalência do Vírus da Hepatite E em Pacientes com Doença Hepática
Crônica em um Hospital Terciário em Recife - PE**

Recife

2023

LÍLIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAÚJO

**Soroprevalência do Vírus da Hepatite E em Pacientes com Doença Hepática
Crônica em um Hospital Terciário em Recife - PE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Coorientadora: Dra Andrea Dória Batista

Recife

2023

LÍLIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAÚJO

Soroprevalência do Vírus da Hepatite E em Pacientes com Doença Hepática Crônica em um Hospital Terciário em Recife - PE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina Tropical.

Aprovado em: 25/08/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dr^a. Norma Arteiro Filgueira (Examinadora Externa)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dr^a. Caroline de Araújo Mariz (Examinadora Externa)

Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Pernambuco

Dedico este trabalho aos amores da minha vida,
Marcos, Marquinhos e Matheus. Vocês são a
razão da minha alegria diária.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus, pelo dom da vida e por todas as oportunidades que me foram concedidas ao longo da vida.

Aos meus pais, Maninho e Lúcia, por me proporcionarem uma vida digna e condições para que eu pudesse me desenvolver.

Ao meu esposo Marcos, por toda a compreensão e amor a mim dedicados.

Aos meus filhos, Marcos e Matheus, por toda a paciência em dividir minha atenção com os meus estudos.

A todos os meus familiares, irmãos, primos, tios, sogros por toda a torcida.

Aos meus orientadores, Dr Edmundo Lopes e Dra Andrea Dória, por todo o apoio. Sem vocês, eu não teria chegado até aqui.

Ao pessoal do Laboratório de Virologia do LIKA, Dra Rosângela Coelho, Gabriel Galindo, Gabriela Rodrigues, Artur Soares e Elisa, vocês foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

A Dra Ana Lúcia Coutinho, pela disponibilidade na realização dos exames de imagem.

A Dra Joelma Carvalho, que tanto ajudou com as análises estatísticas e com a construção deste texto.

Aos colegas, residentes e funcionários da Gastroenterologia do HC, sempre dispostos a ajudar na construção desse trabalho.

A todos vocês, o meu muito obrigada!!!!

RESUMO

A soroprevalência do vírus da hepatite E (HEV) em pacientes com doença hepática crônica (DHC) é pouco conhecida no Brasil. Estudos sugerem que o HEV pode influenciar negativamente o curso da DHC, com maior risco de evolução para cirrose. Dessa forma, o objetivo do estudo foi estimar a prevalência do anticorpo anti-HEV (IgG) em pacientes com DHC e descrever os dados demográficos e fatores de risco para HEV, além de parâmetros clínico-laboratoriais e ultrassonográficos. Para isso, foi desenvolvido um estudo transversal que incluiu 227 pacientes com DHC atendidos no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, de junho de 2022 a março de 2023. Os pacientes realizaram dosagem das enzimas hepáticas, plaquetas, INR e albumina, além do anti-HEV IgG e, nos casos positivos, pesquisa do HEV-RNA. Também foi realizada ultrassonografia do abdome superior. Para a análise da comparação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. A comparação entre as médias das variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste t não pareado, e a comparação entre as medianas das variáveis não paramétricas, através do teste de Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre exposição e desfecho foi utilizada a razão de prevalência e o intervalo de confiança de 95%. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com valor de $p < 0,05$. Foram incluídos 227 pacientes (50 com hepatite B, 49 com doença hepática gordurosa não alcoólica, 33 com hepatite C, 17 com doença hepática relacionada ao álcool, 16 com esquistossomose e 62 com doença mista), 55,5% eram do sexo feminino, com média de idade de 57 ± 13 anos; 37,9% apresentavam cirrose hepática. Sete pacientes (3,08%) apresentaram anti-HEV positivo e em todos o HEV-RNA foi negativo. A frequência do anti-HEV IgG foi maior em pacientes com contato com porcos, com ginecomastia, menor contagem de plaquetas, maiores valores de APRI e FIB-4, e esplenomegalia pelo ultrassom. Embora a prevalência do anti-HEV em pacientes com DHC tenha sido baixa neste estudo, observou-se o anticorpo mais frequentemente nos casos com história de contato com porcos e indícios clínico-laboratoriais ou de imagem de doença hepática mais avançada.

Palavras-chave: vírus da hepatite E; hepatite E; soroprevalência; cirrose hepática.

ABSTRACT

The seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in patients with chronic liver disease (CLD) is hardly known in Brazil. Studies suggest that HEV may negatively influence the course of CLD, with a higher risk of progression to cirrhosis. Thus, the objective of the study was to estimate the prevalence of anti-HEV antibody (IgG) in patients with CLD and to describe demographic data and risk factors, as well as clinical-laboratory and ultrasound parameters. For this, a cross-sectional study was developed that included 227 patients with CLD followed at the Hepatology outpatient clinic of the Hospital das Clínicas da UFPE, from June 2022 to March 2023. The patients were investigated for the activity of liver enzymes, platelets, INR and albumin, in addition to anti-HEV IgG and, in positive cases, for HEV-RNA. Ultrasonography of the upper abdomen was also performed. For the analysis of the comparison between the categorical variables, the chi-square test or Fisher's exact test were used. The comparison of the means of the variables with normal distribution was performed using the unpaired t test, and the comparison between the medians of the nonparametric variables using the Mann-Whitney test. To assess the association between exposure and outcome, the prevalence ratio and 95% confidence interval were used. Results with a p value < 0.05 were considered statistically significant. A total of 227 patients were included (50 with hepatitis B, 49 with non-alcoholic fatty liver disease, 33 with hepatitis C, 17 with alcohol-related liver disease, 16 with schistosomiasis and 62 with mixed disease), 55.5% were female, with a mean age of 57 ± 13 years; 37.9% had liver cirrhosis. Seven patients (3.08%) were anti-HEV positive and the HEV-RNA was negative in all of them. The frequency of anti-HEV IgG was higher in patients with contact with pigs, with gynecomastia, lower platelet counts, higher APRI and FIB-4 values, and splenomegaly on ultrasound. Although the prevalence of anti-HEV in patients with CLD was low in this study, the antibody was observed more frequently in cases with a history of contact with pigs and clinical, laboratory or imaging evidence of more advanced liver disease.

Keywords: hepatitis E; virus hepatitis E; seroprevalence; liver cirrhosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Gênero Orthohepevirus e seus 08 genótipos.....	16
Figura 2 - Representação dos vírions do HEV.....	17
Figura 3 - Ciclo de replicação do HEV.....	18
Figura 4 - Prevalência global do anti-HEV IgG	20
Figura 5 - Curva sorológica típica da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV).....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de Child Pugh.....26

Artigo

Tabela 1 - Características demográficas e fatores de risco de 227 pacientes com DHC conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023.....39

Tabela 2 – Características clínicas de 227 pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023.....40

Tabela 3 – Distribuição etiológica da doença hepática crônica em 227 pacientes, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023.....40

Tabela 4 – Características laboratoriais de 227 pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023. (215/227; 94,72%)41

Tabela 5 – Características do Ultrassom de pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023. (182/227; 80,17%).....42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLF	Do inglês Acute on Chronic Liver Failure
ALT	Alaninoaminotransferase
Anti-HEV IgG	Anticorpo da classe IgG contra o vírus da hepatite E
APRI	Índice de razão Aspartato aminotransferase (AST) por plaquetas
AST	Aspartato Aminotransferase
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcóolica
ELISA	Ensaioimunoenzimático
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i> (Associação Europeia para Estudo do Fígado)
EUA	Estados Unidos da América
FIB 4	Índice de fibrose hepática
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HEV	Vírus da hepatite E
HEV 1	Genótipo 1 do vírus da hepatite E
HEV 2	Genótipo 2 do vírus da da hepatite E
HEV 3	Genótipo 3 do vírus da da hepatite E
HEV 4	Genótipo 4 do vírus da da hepatite E
HEV 5	Genótipo 5 do vírus da da hepatite E
HEV 6	Genótipo 6 do vírus da da hepatite E
HEV 7	Genótipo 7 do vírus da da hepatite E
HEV 8	Genótipo 8 do vírus da da hepatite E
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSPGs	Proteoglicanas de sulfato de heparano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
NAATs	Testes de amplificação de ácido nucléico
ORFs	Do inglês Open Reading Frames
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HEV	15
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.3	QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HEV	21
2.4	DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HEV	23
2.5	DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA	25
2.5.1	Índice de razão Aspartato aminotransferase (AST) por plaquetas (APRI)	25
2.5.2	Índice da fibrose baseada em 4 fatores (FIB-4).....	25
2.6	CLASSIFICAÇÃO DA CIRROSE HEPÁTICA	25
2.6.1	Classificação de Child Pugh.....	26
2.6.2	Modelo de doença hepática terminal - MELD	26
4	DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS	27
4.1	OBJETIVO GERAL	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5	METODOLOGIA	28
5.1	DESENHO DO ESTUDO	28
5.2	POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO	28
5.3	CÁLCULO AMOSTRAL.....	29
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
5.6	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	29
5.6.1	Variável Dependente.....	29
5.6.2	Variáveis Independentes	30
5.7	RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES E COLETA DE DADOS	31
5.8	PLANO DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS.....	31
6	ASPECTOS ÉTICOS	33
7	RESULTADOS	34
7.1	ARTIGO	34
8	CONCLUSÃO	49
9	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO	50
	REFERÊNCIAS	51

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA MAIORES DE 18 ANOS	55
APÊNDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL – HEV Doença hepática crônica.....	57
APÊNDICE C – ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS	59
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFPE.....	76
ANEXO B - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	80

1 INTRODUÇÃO

A soroprevalência do vírus da hepatite E (HEV) em portadores de doenças hepáticas crônicas, de diferentes etiologias, não está bem estabelecida no Brasil, tanto pelo escasso conhecimento em relação ao vírus, como também pela dificuldade de acesso a exames diagnósticos apropriados. Estudo recente sugere que a associação do HEV com a doença hepática crônica pode contribuir para uma evolução desfavorável, com descompensação clínica e aumento da mortalidade (Wong *et al.*, 2021).

Estudos de soroprevalência do HEV no Brasil apresentam resultados variados, a depender do grupo estudado. Em doadores de sangue no estado de São Paulo, foi identificada soroprevalência de 9,8% (Passos-Castilho *et al.*, 2017); em pessoas vivendo com HIV em Pernambuco, 4,1% (Bezerra *et al.*, 2019) e em receptores de transplante renal em Goiás, 2,5% (Oliveira *et al.*, 2016), mas nenhum desses trabalhos avaliou a prevalência do HEV em pacientes com doença hepática crônica.

Em estudo desenvolvido em São Paulo, foi identificada soroprevalência do vírus da hepatite E de 13,2% em pacientes com cirrose hepática, quando comparado com 8% em pacientes com doença hepática crônica, não cirróticos (Brincks *et al.*, 2019). Porém, esse trabalho só avaliou pacientes com hepatopatia secundária a hepatite C, não sendo possível a extrapolação desses resultados para outras etiologias de doença hepática crônica (Brincks *et al.*, 2019).

Wong *et al* (2021) encontraram prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite E (anti-HEV IgG) de 6,6% em pacientes com doença hepática alcoólica; 8,7% nos portadores do vírus da hepatite C (HCV); 8,8% nos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e de 19,9%, naqueles com o vírus da hepatite B (HBV). No entanto, neste estudo não foi analisada a correlação da positividade do anti-HEV IgG com o grau de comprometimento da função hepática. Por sua vez, Paternostro *et al.*, 2021, observaram que pacientes com DHGNA com anti-HEV IgG positivo tiveram maior prevalência de cirrose (18,2% vs 6,5%; $p = 0,024$). Apesar deste trabalho se limitar a uma única etiologia para cirrose hepática, ele sugere que a associação do HEV com a doença hepática crônica de outras etiologias, pode influenciar na progressão da doença para cirrose e em um pior prognóstico.

Em virtude do HEV poder agravar a doença hepática crônica pelo HEV, este estudo avaliou a prevalência do anti-HEV IgG e descreveu os dados demográficos, clínico-laboratoriais e ultrassonográficos de pacientes com doença hepática crônica, secundárias a DHGNA, doença hepática relacionada ao álcool, hepatite B, hepatite C, esquistossomose e doença mista, acompanhados no ambulatório de Hepatologia de um hospital de referência em Recife-PE.

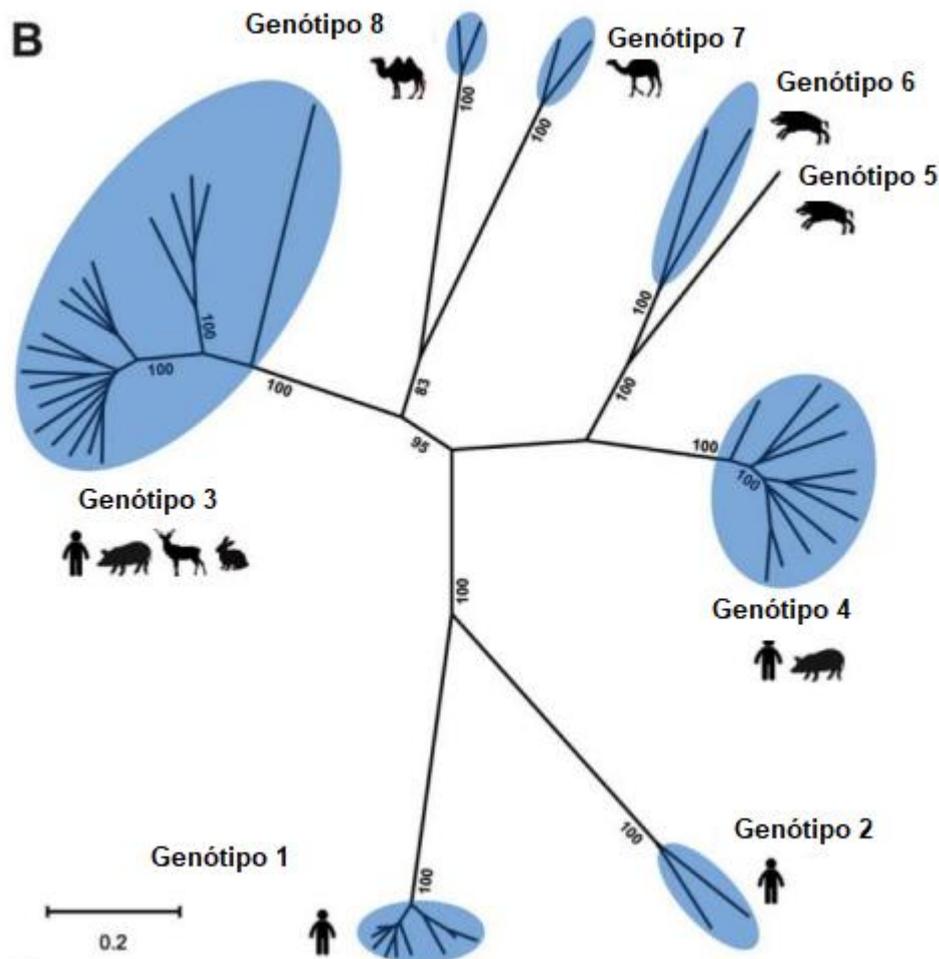
2 REVISÃO DA LITERATURA

O vírus da hepatite E (HEV) foi descoberto no início da década de 1980 (Balayan *et al.*, 1983). Naquela época, as tropas soviéticas no Afeganistão foram acometidas por grande surto de hepatite inexplicável (com testes negativos para o vírus da hepatite A e vírus da hepatite B). Uma amostra de fezes de soldados afetados foi ingerida por um cientista russo. Ele desenvolveu uma hepatite aguda e um novo vírus foi encontrado em suas fezes, por microscopia eletrônica (Balayan *et al.*, 1983). Posteriormente, o genoma do vírus foi clonado e chamado HEV (Reyes *et al.*, 1990).

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HEV

O HEV pertencente à família *Hepeviridae*, gênero *Orthohepevirus*, espécie A, possui uma fita simples de RNA, de polaridade positiva e apresenta oito genótipos atualmente reconhecidos (HEV-1 até HEV-8). Os genótipos HEV-1 ao HEV-4 foram detectados em humanos, enquanto os genótipos HEV-5 e HEV-6 são estritamente encontrados em javalis selvagens, e os genótipos HEV-7 e HEV-8 encontrados em camelos e dromedários (Wang; Meng, 2021). Dois desses genótipos (HEV1 e HEV 2) só infectam humanos. Os genótipos HEV-3 e HEV-4 são endêmicos em espécies animais como suínos e javalis; essas cepas causam infecções zoonóticas em humanos, através do consumo de carne contaminada ou contato direto com os animais (Abravanel *et al.*, 2017). (Figura 1).

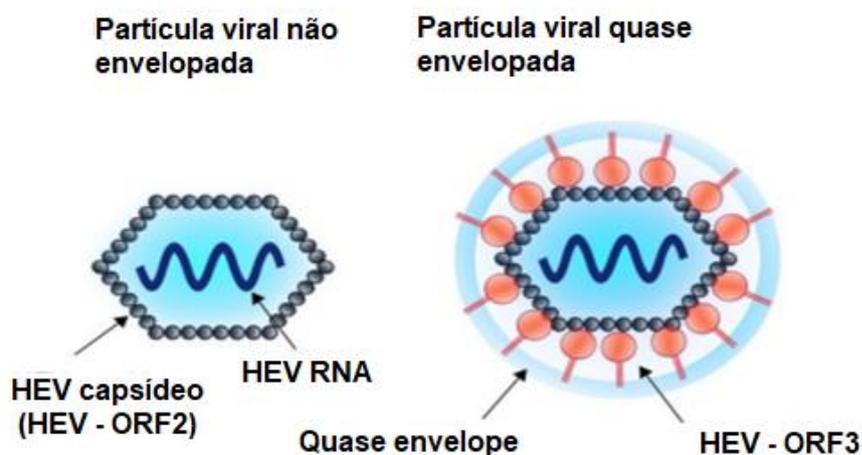
Figura 1: Gênero *Orthohepevirus*, espécie A e seus 08 genótipos



Fonte: Adaptado de Wang & Meng (2021).

O vírion do HEV possui simetria icosaédrica, com diâmetro de aproximadamente 27 a 34 nm e pode existir no hospedeiro infectado nas formas de partículas não envelopadas e quase envelopadas. Os vírions excretados nas fezes são partículas não envelopadas. No entanto, os vírions secretados no sangue circulante e no sobrenadante de culturas de células infectadas, são quase envelopados, pois são cobertos por uma camada lipídica (Wang; Meng, 2021). Embora ambas as formas virais sejam infectantes, o vírion não envelopado é 10 vezes mais infeccioso do que a forma quase envelopada (Himmelsbach; Bender; Hildt, 2018). (Figura 2).

Figura 2: Representação dos Vírions do HEV



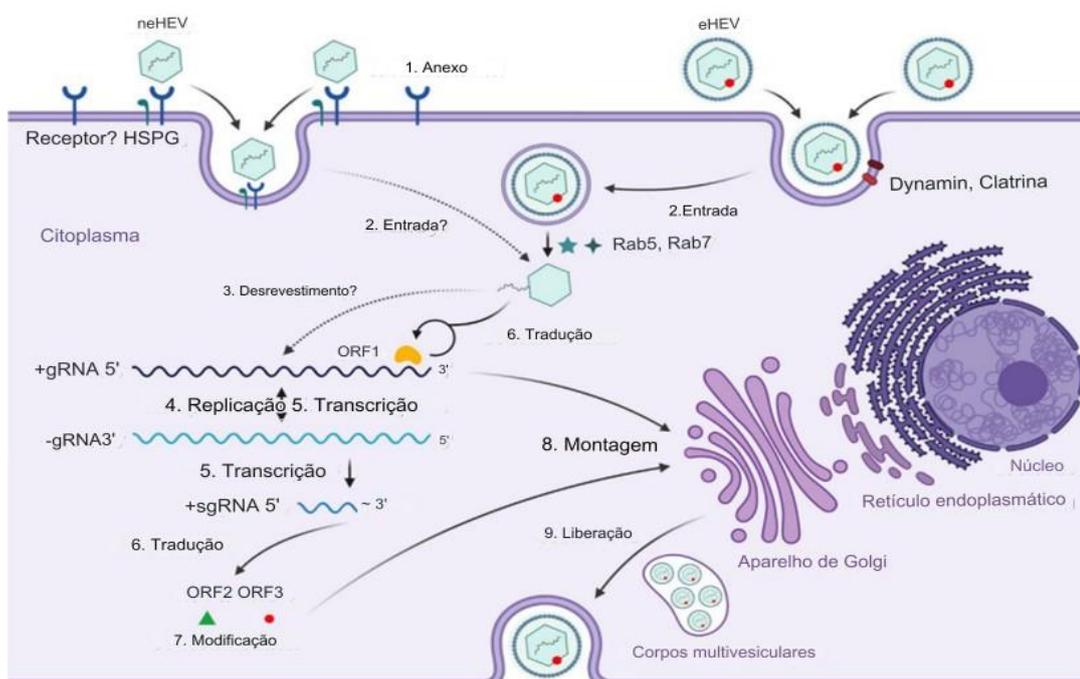
Fonte: Adaptado de Himmelsbach et al. (2018).

O genoma do HEV tem em torno de 7,2 kb e contém três regiões de leitura aberta (*open reading frames*, ORF). ORF1 é uma poliproteína necessária para a replicação do RNA do HEV. ORF2 é a proteína do capsídeo, enquanto ORF3 é uma pequena proteína envolvida na liberação do HEV e na patogênese da infecção (Yin, 2016).

A replicação do HEV permanece pouco compreendida até o momento, em grande parte devido à falta de um sistema de cultura de células eficiente para propagar o vírus. Como um vírus de transmissão fecal-oral, o HEV primeiro entra no hospedeiro através do trato gastrointestinal e se replica nas células epiteliais intestinais. Posteriormente, o vírus entra na corrente sanguínea, estabelecendo viremia, e atinge seu órgão-alvo, o fígado (Williams *et al.*, 2001). Os proteoglicanos de heparan sulfato (HSPGs) são importantes para a ligação celular do HEV, mas um receptor celular específico para a ligação do HEV ainda não foi identificado (Kalia *et al.*, 2009). Acredita-se que o HEV quase-envelopado e o HEV não envelopado explorem mecanismos distintos de entrada na célula: o HEV quase-envelopado entra nas células por meio de uma endocitose mediada por clatrina, dependente de dinamina. O conhecimento sobre o mecanismo de entrada do HEV não envelopado é escasso (Yin *et al.*, 2016). Após um processo de desnudamento do capsídeo de HEV, o RNA genômico viral serve diretamente como mRNA para a tradução da poliproteína ORF1, que produz uma série de enzimas ou domínios funcionais. A replicase viral RdRp

sintetiza um RNA complementar de sentido negativo que serve de molde para a replicação do HEV e transcrição do sgRNA, que é responsável pela tradução da proteína ORF2 e da proteína ORF3 (Wang; Meng, 2021). A forma secretada ORF2S sofre modificações pós-traducionais e atua como chamarizes imunológicos, enquanto a forma ORF2C associada ao capsídeo se auto-monta em VLPs e empacota RNA genômico para progênie de vírions HEV (YIN et al., 2018). A proteína ORF3 interage com microtúbulos e múltiplas proteínas celulares do hospedeiro na modulação do ambiente do hospedeiro para a replicação do HEV (Gouttenoire *et al.*, 2018). A proteína ORF3 também se liga ao TSG101 envolvido na via ESCRT, facilitando o brotamento de vírions nascentes em corpos multivesiculares (Nagashima *et al.*, 2011). Finalmente, os corpos multivesiculares se fundem com a membrana plasmática e os vírions são liberados das células hepáticas na corrente sanguínea envolta por uma membrana lipídica (HEV quase envelopados) ou no ducto biliar onde o quase envelope é degradado por sais biliares (Nagashima *et al.*, 2017). Os mecanismos moleculares subjacentes em várias etapas do ciclo de vida do HEV, especialmente as etapas de entrada, desnudamento, montagem e liberação, permanecem pouco compreendidos. (Figura 3).

Figura 3: Ciclo de replicação do HEV



Fonte: Adaptado de Wang & Meng (2021).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Nos últimos anos, o HEV chamou atenção mundialmente quando os casos autóctones de hepatite E começaram a ser notificados em países industrializados. Até então, a hepatite E era considerada uma doença rara nesses países e associada apenas aos viajantes que retornavam de áreas endêmicas para o vírus, na África e Ásia. Todos os casos autóctones relatados em países industrializados foram provocados pelos genótipos HEV-3 e HEV-4, que mostraram possuir características epidemiológicas e clínicas distintas dos genótipos HEV-1 e HEV-2, que circulam em países em desenvolvimento (Moraes *et al.*, 2021).

Os genótipos HEV-1 e HEV-2 são patógenos humanos obrigatórios e o contágio se dá pela via oro-fecal, por consumo de água contaminada, causando doenças em áreas com frágil infraestrutura sanitária. Casos esporádicos são comuns, mas podem ser responsáveis por grandes surtos, envolvendo milhares ou dezenas de milhares de casos (Kamar *et al.*, 2012).

Os genótipos HEV-3 e HEV-4 são vírus zoonóticos, comuns em suínos domésticos e selvagens que infectam humanos esporadicamente como hospedeiros acidentais, através do consumo de produtos suínos contaminados crus. As características clínicas desses genótipos também são únicas, com infecções principalmente assintomáticas em imunocompetentes. No entanto, há possibilidade de progressão para hepatite crônica e cirrose hepática em pacientes imunocomprometidos, como receptores de transplante de órgãos e pacientes com HIV, estando também associada a diversas manifestações extra-hepáticas (neurológicas e hematológicas) (Kamar *et al.*, 2014).

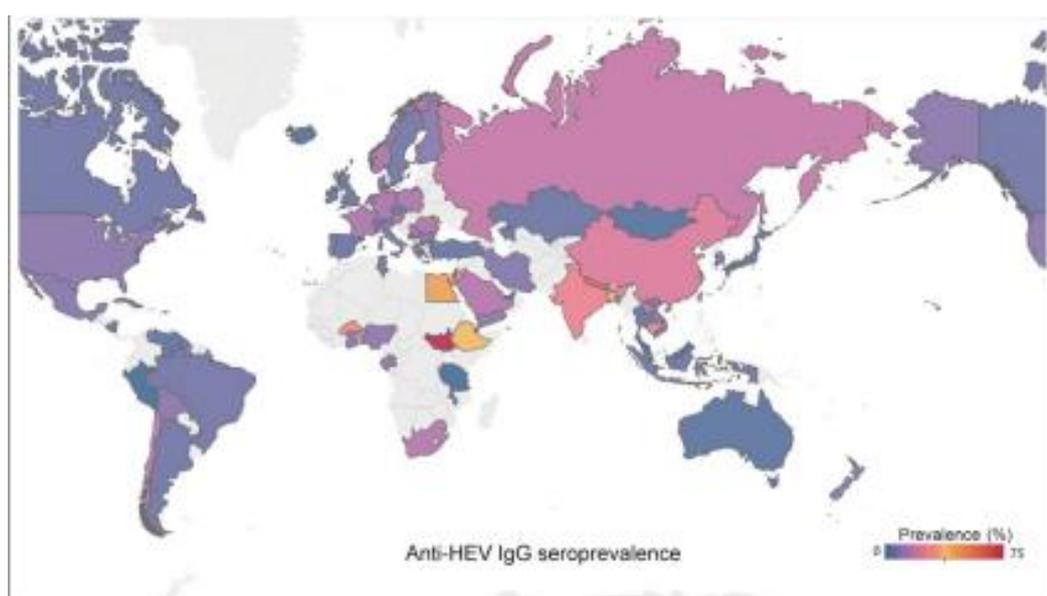
Sendo os suínos o principal reservatório do HEV-3, bem como a principal fonte de infecção humana, e, dado que o Brasil é o quarto maior produtor de suínos do mundo, é esperada uma alta circulação de HEV-3 no país (Moraes *et al.*, 2021).

O HEV é a principal causa de hepatite aguda transmitida entericamente em todo o mundo (Debing *et al.*, 2016). De acordo com o último relatório da OMS, o HEV é responsável por cerca de 20 milhões de infecções por ano, com mais de três milhões de infecções sintomáticas e 44.000 mortes no mundo, em 2015. (WHO,2017).

Em metanálise realizada para avaliar a prevalência global do HEV foi encontrado percentual de anti-HEV IgG de 12,47%, de anti-HEV IgM de 1,47% e positividade do RNA de HEV de 0,2%. Os dados foram estratificados para estimar a

prevalência do anti-HEV em 75 países entre seis continentes. A maior taxa de positividade do anti-HEV IgG foi encontrada na África (21,76%), seguida pela Ásia (15,80%), Europa (9,31%), América do Norte (8,05%), América do Sul (7,28%) e Oceania (5,99%). (Figura 4). Também foram coletados dados em relação à genotipagem, com a constatação de que a infecção por genótipo 1 ocorreu frequentemente na Índia e ocasionalmente na China e que o genótipo 3 foi amplamente distribuído em países europeus. (Li *et al.*, 2020).

Figura 4 - Prevalência global do anti-HEV IgG



Fonte: Li et al. (2020).

Outra metanálise realizada em países industrializados, incluindo indivíduos saudáveis ou doadores de sangue, classificou esses países em três categorias, de acordo com o risco de exposição ao HEV: alto risco (França, Holanda, Polônia), risco médio (Áustria, Dinamarca, Noruega, Espanha, Reino Unido e EUA) e baixo risco (Canadá, Escócia, Irlanda, Austrália e Nova Zelândia). Entretanto, a compreensão da epidemiologia do HEV, para populações humanas, em países industrializados, é difícil, devido à heterogeneidade dos testes laboratoriais utilizados e aos diferentes grupos incluídos nos estudos (Capai *et al.*, 2019).

Recente revisão avaliou a prevalência do HEV na América Latina, onde os relatos de casos dessa infecção cresceram nos últimos dez anos. Esse estudo

mostrou a circulação viral em diferentes grupos de indivíduos, com as maiores prevalências em populações imunossuprimidas. Esses achados permitiram o reconhecimento da hepatite E como um problema de saúde pública de crescente importância na América Latina. Os primeiros relatos de prevalência de imunoglobulina G (IgG) anti-HEV em doadores de sangue e na população geral na América Latina variaram entre 1,5% e 8%, até o ano de 2006. Nos anos seguintes, observou-se aumento gradual nos poucos países estudados, apresentando taxas de soroprevalência entre 4% e 40,3%, dependendo da região estudada e das diferenças na especificidade e sensibilidade dos kits sorológicos utilizados (Pisano *et al.*, 2020).

No Brasil, em revisão sistemática publicada em 2019, foi identificada uma soroprevalência geral do HEV de 6,0% (IC 95%: 5,0-7,0), mas com uma grande heterogeneidade entre os estudos (86,7%), variando entre 0% (IC: 95%:0,0-3,0) a 10% (IC 95%:7,0-15,0). Nas análises de subgrupos, observou-se que a prevalência de anti-HEV IgG foi de 7,0% em doadores de sangue e 3,0% na população geral (Tengan *et al.*, 2019). Esse estudo mostra que a infecção por HEV no Brasil não é rara.

No entanto, pouco se conhece sobre a prevalência do HEV em pacientes com DHC. Estudo de prevalência do anti-HEV IgG, realizado na Califórnia, nos EUA, encontrou taxa de 6,6% em portadores de DHC associada ao álcool, 8,7% em portadores de hepatite C, 8,8% em portadores de DHGNA e 19,9% em portadores de hepatite B (Wong *et al.*, 2021). Outro trabalho, realizado em Viena, na Áustria, encontrou prevalência de 26,3% de anti-HEV IgG em pacientes com DHGNA, sendo a soropositividade independentemente associada ao maior risco de cirrose. (Paternostro *et al.*, 2020). Apesar de restrito a uma etiologia única para cirrose hepática, o estudo sugere que a associação do HEV com a DHC pode influenciar negativamente na progressão da doença para cirrose

2.3 QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HEV

A maioria das infecções causadas pelo HEV são assintomáticas e autolimitadas. O quadro de hepatite aguda clássica, com icterícia, acontece em 5 a 30% dos pacientes infectados. Os pródromos podem durar até uma semana, com sintomas inespecíficos, como febre, náuseas, vômitos e anorexia. Surgimento de icterícia e colúria marcam o início da fase ictérica (Lhomme *et al.*, 2020). A resolução

dos sintomas costuma acontecer espontaneamente, após alguns dias a uma semana, mas as taxas de letalidade podem variar de 0,5% a 4,0% das infecções durante um surto (Wedemeyer *et al.*, 2012).

Os genótipos HEV-1 e HEV-2 infectam principalmente homens, adultos jovens (15 a 30 anos) em países em desenvolvimento e podem não provocar sintomas, causar doenças sistêmicas leves ou hepatite aguda icterica que pode levar a insuficiência hepática aguda. As gestantes são um grupo particular de risco, principalmente, se infectadas no segundo e terceiro trimestre da gestação (Lhomme *et al.*, 2020). Esses genótipos não estão associados a cronificação do vírus.

Nos países desenvolvidos, os genótipos HEV-3 e HEV-4, acometem principalmente, homens de meia idade ou idosos (geralmente maiores de 55 anos). Na Europa, 5% a 33% dos pacientes infectados com HEV-3 ou HEV-4 desenvolvem sintomas, incluindo icterícia (Lhomme *et al.*, 2020).

A hepatite E aguda pode ser preocupante em pacientes com doença hepática crônica subjacente. Há relatos de agudização de doença hepática crônica, com falência de órgãos (*Acute on Chronic Liver Failure- ACLF*) causadas por HEV. Esse é um problema particular em pacientes idosos, nos quais a hepatite aguda pode resultar em um curso mais grave (EASL, 2018).

Os genótipos HEV-3 e HEV-4 podem evoluir para cronicidade em pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles submetidos a transplante de órgãos sólidos, co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200/mm³, portadores de doenças hematológicas, submetidos a quimioterapia, pacientes que receberam transplantes de células-tronco ou com doenças reumáticas que fazem uso de imunoterapia ou imunossupressão (Lhomme *et al.*, 2020). A infecção crônica pelo HEV foi definida como uma persistência da replicação de HEV por mais de seis meses (Kamar *et al.*, 2008).

A maioria dos pacientes que evoluem para cronicidade são assintomáticos. Quando sintomático, o que ocorre em apenas um terço dos casos, o sintoma mais comum é a fadiga. A principal alteração identificada é a elevação leve e persistente das aminotransferases (Kamar *et al.*, 2011). Os pacientes com infecção crônica pelo HEV apresentam inflamação persistente do fígado e podem evoluir para cirrose (Goel and Aggarwald, 2020). Embora a taxa exata de desenvolvimento de cronicidade varie entre os diferentes estudos, admite-se que as infecções se tornam crônicas em cerca de dois terços dos pacientes receptores de órgãos sólidos (Ma *et al.*, 2022).

A infecção pelo HEV pode apresentar manifestações extra-hepáticas, sendo o sistema nervoso e os rins os mais acometidos. Já foram descritos aproximadamente 150 casos de lesões neurológicas associadas à infecção pelo HEV 3. A maioria dos casos (> 90%) foi documentada em pacientes imunocompetentes, mas também pode acontecer no contexto da infecção crônica. Os distúrbios neurológicos descritos em associação com o HEV incluem amiotrofia neurálgica, síndrome de Guillain-Barré, encefalite/mielite, mononeurite, paralisia de Bell, neurite vestibular e neuropatia periférica (Dalton *et al.*, 2016).

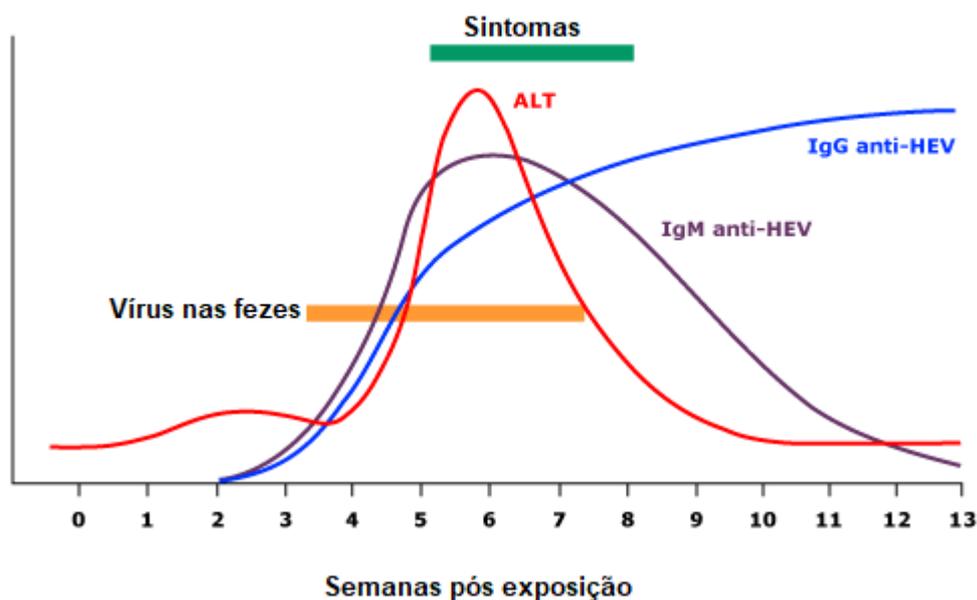
A infecção pelo HEV pode causar glomerulonefrite em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos. O comprometimento da função renal foi documentado em receptores de transplante de órgãos sólidos durante infecção aguda do HEV. A função renal é restabelecida com a eliminação do vírus, seja de forma espontânea, seja por resposta ao tratamento específico (Kamar *et al.*, 2012).

Há relatos de outras manifestações extra-hepáticas, menos comuns como crioglobulinemia, pancreatite, anemia hemolítica auto-imune, trombocitopenia grave, anemia aplástica, púrpura de Henoch-Schönlein, miocardite e miastenia gravis. Essas manifestações indicam que a hepatite E pode ser uma doença multi-sistêmica (EASL, 2018).

2.4 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HEV

O período de incubação do HEV é de aproximadamente 15 a 60 dias. Cerca de três semanas após a infecção, o HEV-RNA é detectado no sangue e nas fezes, com a viremia persistindo por três a seis semanas. A eliminação de vírus nas fezes permanece por quatro a seis semanas. A detecção do HEV-RNA no sangue ocorre pouco antes do início dos sintomas. Concomitantemente com o início do quadro clínico, surgem elevação de marcadores bioquímicos (aminotransferases, bilirrubinas) e anticorpos (EASL, 2018). Inicialmente são produzidos anticorpos IgM, seguidos dentro de alguns dias de anticorpos IgG. Os anticorpos IgM desaparecem após 6 meses da infecção e o anticorpo IgG persiste por alguns anos. Assim, a detecção de anticorpos HEV IgM indica infecção presente ou recente por HEV, enquanto a detecção de anticorpos HEV IgG indica exposição pregressa ao HEV (Goel & Aggarwald, 2020). (Figura 5).

Figura 5- Evolução sorológica típica da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV)



Fonte: Adaptado de EASL (2018).

O ensaio imunoenzimático (ELISA) é o método sorológico mais utilizado para a identificação de anticorpos anti-HEV IgG e IgM no diagnóstico de infecção por HEV (Aslan, *et al.*,2020).

A detecção de HEV RNA no sangue ou nas fezes é o meio de diagnóstico padrão para infecção por HEV. Os resultados de pesquisas de anticorpos (IgM e IgG) são muitas vezes negativos em infecções agudas e crônicas pelo HEV em pacientes imunocomprometidos. Diferentes tipos de testes de amplificação de ácido nucléico (NAATs) tem variadas sensibilidades na detecção do HEV RNA. Por essa razão, a Organização Mundial da Saúde desenvolveu o painel internacional de referência padrão para HEV-1, HEV-2, HEV-3 e HEV-4. Isso permitiu não só comparar os resultados obtidos por diferentes NAATs, mas também relatar os resultados utilizando uma unidade comum, ou seja, a unidade internacional (UI) (Aslan *et al.*,2020).

Então, é possível afirmar que para o diagnóstico da infecção aguda pelo HEV em pacientes imunocompetentes, tanto ensaios sorológicos quanto NAATs devem ser utilizados em combinação. Os resultados negativos dos NAATs podem ser vistos no período inicial de infecção aguda. Por outro lado, os testes sorológicos não são ferramentas confiáveis em pacientes imunocomprometidos (Aslan *et al.*,2020).

2.5 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Doença hepática crônica é definida como qualquer forma de doença hepática com curso superior a seis meses, em que o fígado foi exposto à um fator agressivo, de forma continuada. Podem ocorrer uma ou várias formas de agressão, que resulta em um processo patológico de destruição contínua do parênquima hepático e sua substituição por tecido fibroso, sendo o estágio final da fibrose denominado de cirrose. A cirrose é o estágio final da DHC, independentemente do agente etiológico que tenha produzido a lesão (Iredale, 2007).

O estadiamento da doença hepática crônica pode ser realizado de forma não invasiva por diversos métodos. Vários escores sorológicos e modalidades de imagem podem ser utilizadas com esse objetivo (Lurie *et al.*, 2015). Neste estudo nos deteremos nos seguintes escores sorológicos: APRI e FIB 4.

2.5.1 Índice de razão Aspartato aminotransferase (AST) por plaquetas (APRI)

É calculado da seguinte forma: $APRI = \frac{[Nível\ AST\ (U/L)]}{Valor\ superior\ do\ normal} / \frac{Contagem\ de\ plaquetas\ (10^9/L)}{10^9/L} \times 100$ e é um dos mais simples marcadores que podem diagnosticar fibrose significativa e cirrose com precisão aceitável (Li *et al.*, 2014).

2.5.2 Índice da fibrose baseada em 4 fatores (FIB-4)

Esse índice é baseado em quatro variáveis (idade, AST, ALT, contagem de plaquetas). Ele fornece uma pontuação em que é possível classificar os pacientes em baixo risco para fibrose avançada (< 1,45), alto risco para fibrose avançada (> 3,25) ou risco indeterminado (1,45 a 3,25) (Lai *et al.*, 2019). É calculado pela fórmula: $FIB-4 = \frac{[idade\ (anos) \times AST\ (U/L)]}{contagem\ de\ plaquetas\ (10^9/L) \times [ALT\ (U/L)]^{1/2}}$.

2.6 CLASSIFICAÇÃO DA CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose tem prognóstico diverso a depender de seu estágio. São utilizadas usualmente duas classificações para determinar a gravidade da doença.

2.6.1 Classificação de Child Pugh

A classificação de Child Pugh é utilizada para diferenciar os estágios clínicos da cirrose hepática. A partir dessa classificação os pacientes podem ser classificados em cirrose compensada e descompensada. É calculada somando-se os pontos de cinco fatores e o resultado poderá variar entre 5 e 15. (Tabela 1). As classes de Child-Pugh são A (escore de 5 a 6), B (7 a 9) ou C (igual ou acima de 10) (Peng; Qi; Guo, 2016). Em geral, a descompensação é definida por um escore de Child-Pugh >7 (classe B de Child-Pugh), sendo este um critério para inclusão do paciente no cadastro de transplante hepático.

Tabela 1 - Classificação de Child Pugh

Fator	01 Ponto	02 Pontos	03 Pontos
Bilirrubina sérica (mg/dl)	<2	2 a 3	>3
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tempo de protrombina (s)	<4	4 a 6	>6
Ascite	Ausente	Leve a moderada	Tensa
Encefalopatia hepática	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4

2.6.2 Modelo de doença hepática terminal - MELD

Escore que é também utilizado para prever o desfecho de pacientes cirróticos. Utiliza variáveis objetivas em seu cálculo (bilirrubinas, creatinina e INR). Atualmente, tem sido utilizada para hierarquizar a prioridade dos candidatos na lista do transplante hepático (Peng; Qi; Guo, 2016).

Considerando que há poucos estudos sobre a soroprevalência do HEV em pacientes com DHC e a repercussão clínica dessa infecção nesse grupo de pacientes não está clara, fomos motivados a realizar o presente estudo.

4 DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência do anti-HEV IgG em pacientes com doença hepática crônica de diferentes etiologias, acompanhados em ambulatório de Hepatologia de um serviço universitário terciário no Nordeste do Brasil, no período de junho de 2022 a março de 2023.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência do anti-HEV IgG em pacientes portadores de doença hepática crônica de diferentes etiologias;
- Descrever as características demográficas e os fatores de risco dos pacientes com doença hepática crônica e o anti-HEV;
- Descrever os dados clínico-laboratoriais e ultrassonográficos dos pacientes com doença hepática crônica e o anti-HEV.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal.

5.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença hepática crônica (DHC), definida como doença hepática com curso superior a 6 meses, independente do estágio de fibrose. Esse estudo envolveu pacientes com DHC das seguintes etiologias:

- ✓ DHGNA - definida pela presença de esteatose hepática vista ao ultrassom, descartadas outras causas de esteatose como ingestão excessiva de álcool e uso de medicamentos esteatogênicos;
- ✓ Doença hepática relacionada ao álcool - definida pela ingestão abusiva de álcool: > 28g/dia para mulheres e > 42 g/dia para homens nos últimos 12 meses;
- ✓ Hepatite B crônica - definida pela presença do antígeno de superfície HBsAg por mais de 6 meses;
- ✓ Hepatite C crônica – definido pela presença de HCV RNA no soro por > 6 meses;
- ✓ Esquistossomose – definida pela epidemiologia positiva associada a alterações ultrassonográficas compatíveis com fibrose peri-portal;
- ✓ Doença mista – definida quando estavam presentes mais de uma etiologia citada.

O paciente foi considerado com cirrose, quando apresentou achados ao exame físico de doença hepática avançada e/ou alterações laboratoriais e de imagem, compatíveis com esse diagnóstico.

Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de junho de 2022 a março de 2023.

5.3 CÁLCULO AMOSTRAL

A amostragem mínima para o desenvolvimento do estudo foi de 121 participantes. O cálculo amostral foi realizado no programa EPI-INFO na versão 7.2.2.16, sendo estabelecido um erro de 5,0%, confiabilidade de 95,0% e proporção esperada de anti-HEV IgG de 8,61% em pacientes com DHC (Wong *et al.*, 2021).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, acompanhados no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE com diagnóstico de DHC, secundária as seguintes etiologias: DHGNA, doença hepática relacionada ao álcool, hepatite B, hepatite C, esquistossomose e doença mista (mais de uma etiologia presente).

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes transplantados de fígado ou rim, pessoas sabidamente vivendo com HIV/AIDS ou em uso de imunossupressores.

5.6 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.6.1 Variável Dependente

Anti-HEV IgG, pesquisado através de ensaio imunoenzimático (ELISA) e categorizado como variável qualitativa nominal (1. Reagente / 2. Não reagente).

5.6.2 Variáveis Independentes

VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS			
Variável	Definição conceitual	Classificação da variável	Categorização
Sexo	Sexo biológico.	Nominal dicotômica	0. Feminino 1. Masculino
Idade	Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data da realização da coleta sanguínea.	Numérica discreta	
Etnia	Características declaradas pelos participantes.	Qualitativa	0. Pardo 1. Negro 2. Branco 3. Indígena
Escolaridade	Período estabelecido em função do maior nível de ensino formal que o indivíduo declarou ter concluído.	Qualitativa ordinal	0. Analfabeto 1. Fundamental 2. Médio 3. Superior
Água encanada	Possui água encanada em sua residência.	Nominal dicotômica	0. Não 1. Sim
Saneamento básico	Possui saneamento básico em sua residência.	Nominal dicotômica	0. Não 1. Sim
Contato com criação de porco	Relatar que já teve contato com criação de porco ao longo da vida.	Nominal dicotômica	0. Não 1. Sim
Ingestão de carne de porco	Ingerir carne de porco com regularidade.	Nominal dicotômica	0. Não 1. Sim

VARIÁVEIS BIOLÓGICAS			
Variável	Definição conceitual	Classificação da variável	Categorização
Análises laboratoriais de avaliação hepática	Análises bioquímicas em soro (AST/ ALT/ FA/ GGT/ albumina, bilirrubina total, contagem de plaquetas em plasma com EDTA e determinação do INR em plasma com citrato de sódio 3,2%.	Numérica contínua	AST/ ALT/ FA/ GGT em U/L; Bilirrubinas (mg/dl) e albumina (g/dl) Plaquetas em mm ³ ; INR: índice, sem unidade
Índice Apri	$APRI = \left[\frac{\text{Nível AST (U/L)}}{\text{Contagem de plaquetas (10}^9\text{/L)}} \right] \times 100$	Numérica contínua	-
Índice FIB -4	$FIB-4 = \left\{ \frac{\text{idade (anos)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{contagem de plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \left\{ \frac{\text{ALT (U/L)}}{2} \right\}} \right\}$.	Numérica contínua	-
Child-Pugh	Classificação para diferenciar os estágios da cirrose hepática utilizando dados de bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, ascite e encefalopatia hepática	Qualitativa ordinal	A (5 a 6 pontos) B (7 a 9 pontos) C (>10 pontos)
MELD	Escore para prever o desfecho de pacientes cirróticos utilizando bilirrubina, creatinina e INR.	Qualitativa ordinal	≤ 9 10-19 ≥20

5.7 RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES E COLETA DE DADOS

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa de modo voluntário e, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE-Apêndice A), foram submetidos à entrevista para a coleta dos dados sociodemográficos e fatores de risco. Em seguida, foi realizado exame físico, para avaliação de estigmas ou indícios de doença hepática crônica, de hipertensão portal ou de descompensação da cirrose.

Depois, foi realizada a coleta de sangue, em tubo seco de 5 mL. Os tubos foram devidamente acondicionados e encaminhados para processamento e armazenamento em freezers -80°C no Laboratório de Virologia do Instituto Keizo Asami (LIKA-UFPE) e foi utilizado para pesquisa do anti-HEV IgG, por ELISA, utilizando kits comerciais (EUROIMMUN®, Germany). Nos pacientes com anti-HEV IgG positivo, foi realizada a pesquisa do HEV RNA por PCR em tempo real., utilizando o kit *RealStar* – HEV RT-PCR kit 2.0 (*Altona Diagnostics*®, Germany), no laboratório de Virologia do Albert Einstein Medicina diagnóstica – São Paulo (SP).

Os exames complementares a seguir foram realizados no período de até 3 meses da coleta do sangue. Foram analisadas as atividades séricas das aminotransferases (ALT e AST), Bilirrubinas, Gama-GT, Albumina, contagem de plaquetas e INR (*International Normalized Ratio*) no laboratório central do HC-UFPE. A ultrassonografia de abdome superior foi realizada no HC-UFPE, por duas examinadoras experientes, com intervalo máximo de seis meses da coleta de sangue.

5.8 PLANO DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Para a organização dos dados foi construído um banco de dados no programa Microsoft Excel®. As informações coletadas por meio da ficha de avaliação clínica e laboratorial dos pacientes foram transcritas em forma de planilha no programa e analisadas utilizando-se o *software SPSS Statistics*, versão 26 para *Windows* (IBM Corporation, Amonk, NY, EUA) e *MedCalc*® *Statistical Software* version 20.104 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvios padrões ou mediana e percentis 25 e 75, a depender do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos (anti-HEV reagente e anti-HEV não reagente). Para a análise de comparação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. A comparação entre as médias das variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste t não pareado, e a comparação entre as medianas das variáveis não paramétricas, através do teste de Mann-Whitney.

Para avaliar a associação entre exposição (potenciais fatores de risco) e desfecho (anti-HEV reagente ou não reagente) foi utilizada a razão de prevalência (RP) e o intervalo de 95% confiança (IC 95%). Esse coeficiente do desfecho em expostos e não expostos pode ser utilizado como uma estimativa do odds ratio para estudos transversais nos casos em que a frequência do desfecho é baixa (OPAS, 1997). Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com valor de $p < 0,05$.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPE/ Ebserh, parecer 5.324.465 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 55401222.0.0000.8807. (Anexo A).

7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de artigo. (Apêndice C).

7.1 ARTIGO

Soroprevalência do vírus da Hepatite E em pacientes com Doença Hepática Crônica

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite E (HEV) pertence à família *Hepeviridae*, gênero *Orthohepevirus*, espécie A, possui um RNA e apresenta oito genótipos atualmente reconhecidos (HEV-1 até HEV-8). Os genótipos HEV-1 ao HEV-4 foram detectados em humanos, enquanto HEV-5 e HEV-6 são genótipos estritamente encontrados em javalis selvagens, e os genótipos HEV-7 e HEV-8 encontrados em camelos e dromedários¹. Dois desses genótipos (HEV-1 e HEV-2) só infectam humanos. Os genótipos HEV-3 e HEV-4 são endêmicos em espécies animais como suínos e javalis; essas cepas causam infecções zoonóticas em humanos, através do consumo de carne contaminada ou contato direto².

O contágio pelos genótipos HEV-1 e HEV-2 se dá pela via oro-fecal., por consumo de água contaminada, provocando doenças em áreas com frágil infraestrutura sanitária, como ocorre na Índia. Casos esporádicos são comuns, mas podem ser responsáveis por grandes surtos, envolvendo centenas ou milhares de casos³.

Os genótipos HEV-3 e HEV-4 infectam humanos esporadicamente como hospedeiros acidentais, através do consumo de produtos suínos contaminados, provocando infecções normalmente assintomáticas em imunocompetentes. No entanto, demonstram capacidade de progredir para hepatite crônica e cirrose hepática em pacientes imunocomprometidos, como transplantados e pessoas vivendo com HIV. Eventualmente, podem estar associados a manifestações extra-hepáticas: neurológicas e hematológicas⁴.

Nos últimos anos, o HEV chamou atenção quando casos autóctones de hepatite começaram a ser notificados em países industrializados. Até então, a hepatite E era considerada doença rara nesses países e observada apenas nos viajantes que

retornavam de áreas endêmicas, na África e Ásia. Os casos autóctones descritos em países industrializados foram provocados pelos genótipos HEV-3 e HEV-4, com características epidemiológicas e clínicas distintas dos genótipos HEV-1 e HEV-2, que circulam em países em desenvolvimento ⁵.

O HEV é a principal causa de hepatite aguda transmitida entericamente em todo o mundo ⁶. De acordo com o último relatório da OMS, o HEV é responsável por cerca de 20 milhões de infecções por ano, com mais de 3 milhões de infecções sintomáticas e 44.000 mortes no mundo, em 2015 ⁷.

Em metanálise realizada para avaliar a prevalência global do HEV, envolvendo 287 estudos e 1.099.717 pacientes foi encontrado percentual de anti-HEV IgG de 12,47%. Os dados foram estratificados para estimar a prevalência do anti-HEV em 75 países entre seis continentes. A maior taxa de soropositividade do anti-HEV IgG foi encontrada na África (21,76%), seguida pela Ásia (15,80%), Europa (9,31%), América do Norte (8,05%), América do Sul (7,28%) e Oceania (5,99%). Também foram coletados dados em relação à genotipagem, com a constatação de que a infecção pelo genótipo 1 ocorreu comumente na Índia e ocasionalmente na China, e que o genótipo 3 foi amplamente distribuído em países europeus ⁸.

No Brasil, em revisão sistemática publicada em 2019, foi identificada soroprevalência global do HEV de 6% (IC 95%: 5,0–7,0), mas com grande heterogeneidade entre os estudos (86,7%), variando entre 0% (IC 95%: 0,0–3,0) a 10% (IC 95%: 7,0–15,0). Nas análises de subgrupos, observou-se que a prevalência do anti-HEV foi de 7% em doadores de sangue e 3% na população geral ⁹, sugerindo que a infecção por HEV no Brasil não é rara.

A infecção crônica pelo genótipo 3 do HEV é encontrada em pacientes imunocomprometidos, em países europeus. Nos transplantados de órgãos sólidos, a infecção ativa, com HEV RNA positivo, foi detectada em 1 a 2% dos casos¹⁰. Embora a taxa exata de desenvolvimento de cronicidade varie entre os diferentes estudos, admite-se que as infecções por HEV tornam-se crônicas em cerca de dois terços dos pacientes receptores de órgãos sólidos ¹¹.

Pouco se conhece sobre a prevalência do HEV em pacientes com doença hepática crônica (DHC). Estudo de prevalência do anti-HEV IgG, realizado na Califórnia, nos EUA, encontrou taxa de 6,6% em pacientes com DHC associada ao álcool, 8,7% em pacientes com hepatite C, 8,8% em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e 19,9% em pacientes com hepatite B¹². Outro

trabalho, realizado em Viena, na Áustria, encontrou prevalência de 26,3% de anti-HEV IgG em pacientes com DHGNA, sendo a soropositividade independentemente associada ao maior risco de cirrose¹³. Apesar de restrito a uma etiologia única para cirrose hepática, o estudo sugere que a associação do HEV com a DHC pode influenciar negativamente na progressão da doença para cirrose.

Em virtude da possibilidade de agravamento da DHC pelo HEV, este estudo teve como objetivo verificar a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com DHC de diferentes etiologias, acompanhados em ambulatório de Hepatologia, e descrever as características demográficas, os fatores de risco, e os dados clínico-laboratoriais e ultrassonográficos dos casos positivos.

PACIENTES E METODOLOGIA

Desenho do estudo

Trata-se de estudo do tipo transversal., desenvolvido no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Pacientes

Foram incluídos na pesquisa pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de DHC das seguintes etiologias: DHGNA, alcoólica, hepatite B, hepatite C, esquistossomose e doença mista (mais de uma etiologia) que foram atendidos no período de junho de 2022 a março de 2023. A esquistossomose foi diagnosticada pelos antecedentes pessoais e presença de fibrose periportal no ultrassom. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de doenças hepáticas agudas, transplantados de fígado ou rim, pessoas vivendo com HIV/AIDS ou em uso de imunossupressores.

A amostragem mínima para o desenvolvimento do estudo foi de 134 pacientes. O cálculo amostral foi realizado no programa EPI-INFO na versão 7.2.2.16, sendo estabelecido um erro de 5%, confiabilidade de 95% e proporção esperada de anti-HEV IgG de 8,61% em pacientes com DHC ¹².

Método

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram submetidos à entrevista para a coleta dos dados sociodemográficos e fatores de risco. Em seguida, foi realizado exame físico, para avaliação de estigmas ou

indícios de doença hepática crônica, de hipertensão portal ou de descompensação da cirrose. Depois, foram coletados 5 mL de sangue em veia periférica para pesquisa do anti-HEV IgG, por ELISA, utilizando kits comerciais (EUROIMMUN®, Germany), no Laboratório de Virologia do Instituto Keizo Asami (LIKA-UFPE). Nos pacientes com anti-HEV IgG positivo, foi realizada a pesquisa do HEV RNA por PCR em tempo real., utilizando o kit *RealStar* – HEV RT-PCR kit 2.0 (*Altona Diagnostics*®, Germany), no laboratório de Virologia do Albert Einstein Medicina diagnóstica – São Paulo (SP).

Os exames complementares a seguir foram realizados no período de até 3 meses da coleta do sangue. Foram analisadas as atividades séricas das aminotransferases (ALT e AST), Bilirrubinas, Gama-GT, Albumina, contagem de plaquetas e INR (*International Normalized Ratio*) no laboratório central do HC-UFPE. A ultrassonografia de abdome superior foi realizada no HC-UFPE, por duas examinadoras experientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPE, parecer 5.324.465 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 55401222.0.0000.8807.

Análise estatística

Para a organização dos dados foi construído um banco de dados no programa Microsoft Excel®. As informações coletadas por meio da ficha de avaliação clínica e laboratorial dos pacientes foram transcritas em forma de planilha no programa e analisadas utilizando-se o *software SPSS Statistics*, versão 26 para *Windows* (IBM Corporation, Amonk, NY, EUA) e *MedCalc*® *Statistical Software* version 20.104 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvios padrões ou mediana e percentis 25 e 75, a depender do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram descritas como frequências absolutas e relativas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos (anti-HEV reagente e anti-HEV não reagente). Para a análise de comparação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. A comparação entre as médias das variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste t não pareado, e a comparação entre as medianas das variáveis não paramétricas, através do teste de Mann-Whitney.

Para avaliar a associação entre exposição (potenciais fatores de risco) e desfecho (anti-HEV reagente ou não reagente) foi utilizada a razão de prevalência (RP) e o intervalo de 95% confiança (IC 95%). Esse coeficiente do desfecho em expostos e não expostos pode ser utilizado como uma estimativa do odds ratio para estudos transversais nos casos em que a frequência do desfecho é baixa ¹⁴. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O total de 227 pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo 126 (55,5%) do sexo feminino, com média de idade de 57 ± 13 anos. As demais características demográficas encontram-se na Tabela 1.

A pesquisa do anti-HEV IgG resultou positiva em 7 dos 227 (3,08%) pacientes com DHC e a pesquisa do HEV-RNA foi negativa em todos. Os fatores de risco dos 227 pacientes de acordo com a sorologia para o anti-HEV encontram-se na Tabela 1. Apenas o contato com porcos demonstrou associação com a presença de anti-HEV-IgG ($p = 0,013$). Dessa forma, pode-se inferir que indivíduos que tiveram contato com porcos tiveram uma frequência 7,24 vezes maior de apresentarem anti-HEV IgG, quando comparados aos que não tiveram contato, e que essa associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,016$).

As características clínicas dos 227 pacientes com DHC encontram-se descritas na Tabela 2. Observou-se associação entre o anti-HEV-IgG e presença de ginecomastia ($p = 0,041$). Assim, pode-se inferir que indivíduos que apresentaram ginecomastia e eritema tiveram uma frequência pelo menos 7,62 e 4,27 vezes maior, respectivamente, de apresentarem anti-HEV, quando comparados aos que não tiveram, e que essa associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,009$ e $p = 0,049$, respectivamente).

De acordo com a etiologia da DHC, os pacientes tiveram a seguinte distribuição: 50 com hepatite B, 49 com DHGNA, 33 com hepatite C, 17 com doença hepática alcoólica, 16 com esquistossomose e 62 com doença mista (mais de uma etiologia). Oitenta e seis (37,9%) deles já apresentavam cirrose hepática (Tabela 3). O anti-HEV IgG não foi mais frequente nos pacientes com cirrose ($p = 0,114$).

Os 7 pacientes com anti-HEV IgG positivo apresentaram as seguintes etiologias da DHC: 2 com doença hepática alcoólica, 1 com hepatite C, 1 com esquistossomose, 1 com hepatite C e esquistossomose, 1 com doença hepática alcoólica e

esquistossomose e 1 com hepatite B e esquistossomose. Quatro dos 7 pacientes com anti-HEV positivo ($p = 0,021$) apresentaram esquistossomose como etiologia da DHC (Tabela 3).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e comportamentais de 227 pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023.

Variáveis	Anti-HEV IgG				p	RP	IC 95%	p ^d	Total	
	Positivo		Negativo						N	%
	n	%	n	%						
Sexo										
Masculino	4	57,10%	97	44,10%	0,703 ^a	1,66	0,38-	0,499	101	44,50%
Feminino	3	42,90%	123	55,90%			7,26		126	55,50%
Idade*	57	±11	57	±13	0,962 ^b	-	-	-	57	±13
Etnia										
Negro	1	14,30%	15	6,80%	0,556 ^c	-	-	-	191	84,10%
Parda	6	85,70%	185	84,10%		1,99	0,25-	0,512	16	7,00%
Branco	0	0,00%	20	9,10%		3,71	15,5	0,413	20	8,80%
Indígena	0	0,00%	0	0,00%		0,17	0,16-	0,171	0	0,00%
							85,3			
							0,01-			
							2,12			
Água tratada										
Sim	7	100,00%	196	89,10%	1,000 ^a	1,84	0,11-	0,674	203	89,40%
Não	0	0,00%	24	10,90%			31,2		24	10,60%
Saneamento										
Sim	6	85,70%	166	75,50%	1,000 ^a	1,92	0,24-	0,542	172	75,80%
Não	1	14,30%	54	24,50%			15,6		55	24,20%
Escolaridade										
Analfabeto	0	0,00%	16	7,30%	0,204 ^c	-	-	-	16	7,10%
Fundamental	3	42,90%	124	56,60%		1,07	0,06-	0,961	127	56,20%
Médio	2	28,60%	63	28,80%		0,78	19,9	0,868	65	28,80%
Superior	2	28,60%	16	7,30%		0,22	0,04-	0,322	18	8,00%
							15,5			
							0,01-			
							4,3			
Contato com porco										
Sim	5	71,40%	53	24,20%	0,013^a	7,24	1,44-	0,016	58	25,70%
Não	2	28,60%	166	75,80%			36,3		168	74,30%
Ingesta de porco										
Sim	4	57,10%	121	55,30%	1,000 ^a	1,07	0,25-	0,921	125	55,31%
Não	3	42,90%	98	44,70%			4,7		101	44,69%

^aTeste Exato de Fisher; ^bTeste t não pareado; ^cTeste de Qui-Quadrado; ^dTeste Z.

*Valores em média ± DP. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RP: razão de prevalência.

Tabela 2 – Características clínicas de 227 pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023.

Variáveis	Anti-HEV IgG				p ^a	RP	IC 95%	p ^b	Total	
	Positivo		Negativo						N	%
	n	%	n	%						
Icterícia										
Sim	1	14,30%	31	14,10%	1,000	1,02	0,13-8,16	0,988	32	14,10%
Não	6	85,70%	189	85,90%					195	85,90%
Ascite										
Sim	0	0,00%	15	6,80%	1,000	0,89	0,05-14,8	0,933	15	6,60%
Não	7	100,00%	205	93,20%					212	93,40%
Eritema										
Sim	3	42,90%	30	14,00%	0,070	4,27	1,0-18,2	0,049	33	14,90%
Não	4	57,10%	184	86,00%					188	85,10%
Aranhas vasculares										
Sim	2	28,60%	20	9,30%	0,146	3,82	0,79-18,5	0,096	22	10,00%
Não	5	71,40%	194	90,70%					199	90,00%
Ginecomastia										
Sim	2	28,60%	9	4,20%	0,041	7,63	1,66-35,0	0,009	11	5,00%
Não	5	71,40%	205	95,80%					210	95,00%
Rarefação de pelos										
Sim	1	14,30%	14	6,50%	0,393	2,29	0,29-17,8	0,429	15	6,80%
Não	6	85,70%	200	93,50%					206	93,20%
Cirrose										
Sim	5	71,40%	81	36,80%	0,108	4,09	0,81-20,7	0,087	86	37,9%
Não	2	28,60%	139	63,20%					141	62,1%

^aTeste Exato de Fisher; ^bTeste Z.

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RP: razão de prevalência.

Tabela 3 – Distribuição etiológica da doença hepática crônica em 227 pacientes, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023.

Etiologia da doença hepática crônica	Anti-HEV-IgG				p*	Total	
	Positivo		Negativo			N	%
	n	%	n	%			
Hepatite B	0	0,00%	50	22,70%	0,126	50	22,00%
DHGNA	0	0,00%	49	22,30%		49	21,60%
Hepatite C	1	14,30%	32	14,50%		33	14,50%
Álcool	2	28,60%	15	6,80%		17	7,50%
Esquistossomose	1	14,30%	15	6,80%		16	7,00%
Doença Hepática Crônica Mista:	3	42,90%	59	26,80%		62	27,30%
-Álcool + esquistossomose	1	33,33%	7	11,86%		8	12,90%
-Hepatite B + esquistossomose	1	33,33%	2	3,39%		3	4,84%
-Hepatite C + esquistossomose	1	33,33%	5	8,47%		6	9,68%
-DHGM + esquistossomose	0	0,00%	4	6,78%		4	6,45%
-Outras	0	0,00%	41	69,49%		41	66,13%

*Teste de Qui-Quadrado. DHGNA: Doença hepática gordurosa não-alcoólica.

Na avaliação laboratorial (Tabela 4) e ultrassonográfica (Tabela 5), observou-se associação entre o anti-HEV-IgG e menor contagem de plaquetas ($p = 0,006$), maiores valores de APRI ($p = 0,011$) e FIB 4 ($p = 0,007$). Na ultrassonografia, observou-se associação entre o anti-HEV e esplenomegalia ($p = 0,04$).

Tabela 4 – Características laboratoriais de 227 pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023. (215/227; 94,72%).

Variáveis	Anti-HEV-IgG				P	Total	
	Reagente		Não reagente			n	%
	n	%	n	%			
Plaquetas (/mm ³)*	99.571	±91.659	180.971	±75.273	0,006^a	178.283	±77.004
INR*	1,31	±0,26	1,16	±0,25	0,126 ^a	1,17	±0,26
ALT (UI/L)**	33	(26-44)	33	(23-49)	0,900 ^b	33	(23-47)
AST (UI/L)**	43	(29-46)	31	(24-47)	0,280 ^b	31	(24-46)
BT (mg/dL)**	0,96	(0,87-1,6)	0,7	(0,46-1,1)	0,061 ^b	0,72	(0,46-1,13)
FA (UI/L)**	101	(71-118)	77	(58-96)	0,308 ^b	77	(58-97)
GGT (UI/L)**	88	(61-165)	49	(29-110)	0,111 ^b	50	(29-116)
ALB (g/dL)**	4	(3,4-4,5)	4,3	(3,9-4,5)	0,322 ^b	4,3	(3,9-4,5)
APRI**	1,47	(0,55-1,69)	0,45	(0,27-0,85)	0,011^b	0,46	(0,27-0,87)
FIB-4**	6,00	(2,69-9,15)	1,76	(1,02-3,66)	0,007^b	1,78	(1,03-3,77)
Classificação de Child-Pugh							
A	4	80,00%	53	75,70%	0,893 ^c	57	76,00%
B	1	20,00%	14	20,00%		15	20,00%
C	0	0,00%	3	4,30%		3	4,00%
MELD							
≤9	2	40,00%	34	48,60%	0,755 ^c	36	48,00%
10–19	3	60,00%	32	45,70%		35	46,70%
≥20	0	0,00%	4	5,70%		4	5,30%

^aTeste t não pareado; ^bTeste de Mann-Whitney. ^cTeste de Qui-Quadrado.

*Valores em média ± DP; **Valores em mediana (P₂₅-P₇₅). ALB: albumina; ALT: alanina aminotransferase; APRI: índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; FIB-4: índice de fibrose baseado em 4 fatores; GGT: gama-glutamil transferase; INR: Razão normalizada internacional; MELD: modelo para doença hepática em estágio final.

Tabela 5 – Características do Ultrassom de pacientes com DHC, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Recife, 2023. (182/227; 80,17%).

Variáveis	Anti-HEV IgG				P	Total		
	Reagente		Não reagente			n	%	
	n	%	n	%				
US irregularidade da superfície								
Ausente	2	28,60%	92	52,30%	0,310 ^a	94	51,40%	
Leve	1	14,30%	26	14,80%		27	14,80%	
Grosseira	0	0,00%	12	6,80%		12	6,60%	
Lobulada	4	57,10%	46	26,10%		50	27,3%	
US textura								
Homogênea	2	28,60%	88	50,00%	0,444 ^a	90	49,20%	
Heterogênea	5	71,40%	88	50,00%		93	50,80%	
Baço (cm)*	13,4	(12,0-17,7)	12,0	(9,7-12,0)	0,044^b	12,0	(9,7-12,2)	
Veia porta (cm)*	1,2	(0,90-1,60)	1,1	(0,96-1,20)	0,372 ^b	1,1	(0,96-1,20)	
Colaterais	Sim	2	28,60%	14	8,00%	0,119 ^c	16	8,80%
	Não	5	71,40%	160	92,00%		165	91,20%
Ascite	Sim	1	14,30%	14	8,00%	0,460 ^c	15	8,30%
	Não	6	85,70%	160	92,00%		166	91,70%

^aTeste de Qui-Quadrado; ^bTeste de Mann-Whitney; ^cTeste Exato de Fisher;

*Valores em mediana (P₂₅-P₇₅). US: ultrassonografia.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, vem crescendo o interesse pela infecção por HEV e suas repercussões, como a possível associação com doenças hepáticas mais graves. Nesse contexto, foi desenvolvido este estudo, visando avaliar a ocorrência do anti-HEV em pacientes com DHC em um centro de referência em Recife, Pernambuco.

Foram encontrados 7 casos (3,08%) com anti-HEV positivos entre os 227 pacientes com DHC, mas todos apresentaram a pesquisa do HEV-RNA negativa.

Inquéritos sorológicos sobre o HEV realizados no Brasil, em doadores de sangue, revelaram os seguintes resultados: Em Pernambuco foi encontrada prevalência de anti-HEV IgG de 0,9%¹⁵, no Mato Grosso de 4%¹⁶, em São Paulo de 9,8%¹⁷, enquanto no Rio Grande do Sul prevalência de 40,25%¹⁸ e em Santa Catarina de 10%¹⁹. A maior soroprevalência detectada na região Sul tem sido explicada por ser a região com maior atividade na suinocultura e maior consumo de carne suína e derivados.

Devido à cronificação do HEV em pessoas imunossuprimidas, é crescente o número de investigações nesses pacientes. Em pessoas vivendo com HIV, encontrou-

se soroprevalência do anti-HEV IgG de 4,1% em Pernambuco ²⁰, no Rio Grande do Sul 6,7% ²¹ e em São Paulo 10,7% ²².

Entre transplantados renais, a soroprevalência do anti-HEV IgG foi de 2,5% em Goiás ²³ e de 3,1% ²⁴ e 15% ²⁵ em dois centros de São Paulo. Nestes dois estudos de São Paulo, o HEV-RNA foi encontrado, respectivamente, em 3,1% ²⁴ e 10% ²⁵ dos transplantados. A soroprevalência do anti-HEV IgG em transplantados hepáticos foi de 8,1% em São Paulo ²⁶.

Estudo multicêntrico retrospectivo, com dados de 17 centros da Europa e Estados Unidos, avaliou 85 transplantados de órgãos sólidos infectados pelo HEV. Destes, 56 pacientes (65,9%) desenvolveram hepatite crônica, 8 pacientes (9,4%) evoluíram para cirrose hepática e 2 faleceram por complicações da cirrose ²⁷.

Estudo realizado na Bahia, revelou prevalência de 12,95% de anti-HEV IgG em 301 pacientes com DHC. As etiologias incluídas foram hepatite B, hepatite C, hepatite autoimune e doença hepática induzida por drogas. Quando estratificado por grupos, a doença hepática induzida por drogas apresentou a maior prevalência (21,1%) do anti-HEV ²⁸. É possível que diferenças populacionais possam ser responsáveis pela maior prevalência do anti-HEV na Bahia, em relação à prevalência encontrada em nosso estudo. Além disso, a distribuição das etiologias da DHC foi diferente nos dois estados, já que na Bahia foram incluídos pacientes com hepatite autoimune e doença hepática induzida por drogas.

No presente estudo, o sexo e a idade não apresentaram associação com a presença do anti-HEV IgG. Porém, alguns autores sugerem que a idade avançada e o sexo masculino possam estar associados a soroprevalência do anti-HEV, possivelmente por maior exposição ao longo da vida ¹².

No que se refere aos fatores de risco, neste estudo verificou-se associação entre o anti-HEV IgG e o contato com a criação de porcos, mas não se observou associação com a ingestão de carne de suínos. Pesquisa em Pernambuco revelou positividade do anti-HEV IgG em 81,25% dos 96 porcos enviados para abatedouros ²⁹. Isso comprova a ocorrência frequente do HEV em nossa população suína. Supõe-se que não se observou associação do anti-HEV IgG com a ingestão de carne de porco, devido ao fato deste alimento habitualmente ser consumido bem cozido em nosso meio. Além disso, a carne de porco apresenta elevado custo e este estudo envolveu pacientes do sistema público, que apresentam menor poder aquisitivo e consumo de carne suína mais restrito.

Estudo realizado com 80 pacientes com esquistossomose mansoni, aqui em Pernambuco, encontrou o anti-HEV IgG em 15 casos (18,8%). A elevada prevalência foi atribuída ao envolvimento de quase 1/3 dos esquistossomóticos com padrões avançados de fibrose e hipertensão portal. Estes casos estão sujeitos a mais episódios de sangramentos digestivos e, conseqüentemente, maior exposição a ambientes hospitalares e procedimentos endoscópicos³⁰. De fato, em nosso estudo também foi observada maior ocorrência do anti-HEV nos casos com DHC envolvendo a esquistossomose mansoni na etiologia.

Adicionalmente, outros estudos demonstraram maior prevalência de anti-HEV IgG em pacientes com cirrose, quando comparados àqueles com DHC em fase menos avançada. De fato, Paternostro et al. avaliaram 167 pacientes com DHGNA e observaram 44 (26,3%) pacientes com anti-HEV IgG positivo, sendo o anticorpo mais frequente naqueles com cirrose (18,2 vs 6,5%, $p=0,024$)¹³. Em outro estudo envolvendo pacientes com hepatite C, também foi encontrada maior prevalência de anti-HEV IgG nos cirróticos (13,2% vs 8%, OR:1,74, $p=0,04$)³¹.

Em nosso estudo, não se encontrou associação de anti-HEV IgG com cirrose, mas se detectou associação com algumas variáveis relacionadas com DHC mais avançada. Por exemplo, ao exame físico identificou-se associação de anti-HEV IgG com ginecomastia e uma tendência à associação com eritema palmar ($p = 0,07$). Essas alterações são decorrentes do hiperestrogenismo, comum na insuficiência hepática.

Na avaliação laboratorial, verificou-se associação de anti-HEV IgG com plaquetopenia, uma das primeiras manifestações laboratoriais da hipertensão portal. Como também foi observado na ultrassonografia maior tamanho do baço nos casos com anti-HEV positivo, o que poderia estar relacionado ao hiperesplenismo.

Os níveis séricos de bilirrubina foram mais elevados nos casos com anti-HEV, em valores próximos da significância ($p = 0,061$), o que também reflete DHC mais avançada. Talvez, o número de casos com anti-HEV positivos encontrados neste estudo tenha sido insuficiente para revelar maiores indícios laboratoriais de doença hepática mais avançada ou o número de cirróticos tenha sido insuficiente para revelar diferenças, constituindo limitações desta pesquisa.

Os valores de APRI e FIB-4 também foram mais elevados naqueles com anti-HEV IgG positivos. Certamente, esses escores indicadores de fibrose mais avançada nos casos com anti-HEV foram induzidos pela plaquetopenia, já que não foram

observadas diferenças nos níveis séricos das aminotransferases. Adicionalmente, níveis séricos semelhantes de aminotransferases entre os casos com e sem anti-HEV podem estar relacionados à ausência de atividade inflamatória provocada pelo HEV, já que todos os casos com DHC em nosso estudo apresentaram o HEV-RNA indetectável.

A maior ocorrência do anti-HEV IgG associado a esses achados clínicos, laboratoriais e de imagem, conjuntamente, sugere que o HEV esteja relacionado à DHC mais avançada. No entanto, pelo desenho deste estudo, não se pode constatar a relação de causalidade entre o HEV e DHC mais grave.

CONCLUSÃO

Embora a prevalência do anti-HEV em pacientes com DHC tenha sido baixa neste estudo, observou-se o anticorpo mais frequentemente nos casos com história de contato com porcos e indícios clínico-laboratoriais ou de imagem de doença hepática mais avançada.

REFERÊNCIAS

1. Wang B, Meng XJ. Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. *Curr Opin Microbiol.* 2021 Feb; 59: 8-15. doi: 10.1016/j.mib.2020.07.004. PMID: 32810801.
2. Abravanel F, Lhomme S, El Costa H et al. Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jul; 23(7): 1191-1193. doi: 10.3201/eid2307.170318. PMID: 28628452.
3. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012 Jun; 379(9835): 2477-2488. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7. PMID: 22549046.
4. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan; 27(1): 116-38. doi: 10.1128/CMR.00057-13. PMID: 24396139.
5. Moraes DFSD, Mesquita JR, Dutra V, Nascimento MSJ. Systematic Review of Hepatitis E Virus in Brazil: A One-Health Approach of the Human-Animal-Environment Triad. *Animals (Basel).* 2021 Aug; 11(8): 2290. doi: 10.3390/ani11082290. PMID: 34438747.
6. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol.* 2016 Jul; 65(1): 200-212. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.045. PMID: 26966047.

7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Hepatitis Report 2017;2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>. Acesso em 02 de jun.2023
8. Li P, Liu J, Li Y et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020 Jul; 40(7): 1516-1528. doi: 10.1111/liv.14468. PMID: 32281721.
9. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2019 Jan; 8(1):3. doi: 10.1186/s40249-018-0514-4. PMID: 30646964.
10. Buescher G, Ozga AK, Lorenz E. Hepatitis E seroprevalence and viremia rate in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2021 Mar; 41(3): 449-455. doi: 10.1111/liv.14695. PMID: 33034121.
11. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol.* 2022 Oct; 77(4): 1109-1123. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.006. PMID: 35605741.
12. Wong RJ, Cheung R, Gish RG, Chitnis AS. Prevalence of hepatitis E infection among adults with concurrent chronic liver disease. *J Viral Hepat.* 2021 Nov; 28(11): 1643-1655. doi: 10.1111/jvh.13597. PMID: 34415657.
13. Paternostro R, Traussnigg S, Staufer K et al. Prevalence of anti-Hepatitis E antibodies and impact on disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2021 Jan; 51(1): 69-79. doi: 10.1111/hepr.13581. PMID: 33037853.
14. OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis, v.1,1997. Disponível em <https://files.cercomp.ufg.br/webby/up/59/o/MetodosdeinvestigacaoEpidemiologica-SegundaEd.pdf>. Acesso em 03 de ago.2023.
15. Cunha GG, Bezerra LA, Silva Júnior JVJ, et al. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. *Braz J Microbiol.* 2022; 53(4):1995-2001. doi: 10.1007/s42770-022-00816-z. PMID: 36100808.
16. Silva SM, Oliveira JM, Vitral CL, et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in individuals exposed to swine in Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 May; 107(3): 338-41. doi: 10.1590/s0074-02762012000300007. PMID: 22510828.
17. Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz J Infect Dis.*

- 2017 Sep-Oct; 21(5): 535-539. doi: 10.1016/j.bjid.2017.05.004. PMID: 28606414.
18. Pandolfi R, Ramos de Almeida D, Alves Pinto M, Kreutz LC, Frandoloso R. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. *PLoS One*. 2017 May; 12(5): e0176409. doi: 10.1371/journal.pone.0176409. PMID: 28486512;
 19. Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J Med Virol*. 2016 Feb; 88(2): 361-4. doi: 10.1002/jmv.24336. PMID: 26211918.
 20. Bezerra LA, de Oliveira-Filho EF, Silva JVJ Júnior et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. *Acta Trop*. 2019 Jan; 189: 65-68. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.09.026. PMID: 30292751.
 21. Moss da Silva C, Oliveira JM, Mendoza-Sassi RA, et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep; 86: 114-121. doi: 10.1016/j.ijid.2019.06.027. PMID: 31279609.
 22. Ferreira AC, Gomes-Gouvêa MS, Lisboa-Neto G, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol*. 2018 Jan; 163(1): 43-49. doi: 10.1007/s00705-017-3562-3. PMID: 28965214.
 23. de Oliveira JMNS, Freitas NR, Teles SA et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis*. 2018 Apr; 69: 41-43. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.032. PMID: 29408465.
 24. Passos AM, Heringer TP, Medina-Pestana JO, Ferraz ML, Granato CF. First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. *J Med Virol*. 2013 Apr; 85(4): 615-9. doi: 10.1002/jmv.23494. PMID: 23382036.
 25. Hering T, Passos AM, Perez RM et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J Med Virol*. 2014 Jun; 86(6): 948-53. doi: 10.1002/jmv.23915. PMID: 24619955.
 26. Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Feitoza B et al. Evidence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients from Brazil. *Hepatology*. 2013; 58:1052A.
 27. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011 May; 140(5): 1481-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.050. PMID: 21354150.

28. Menezes GBL, Almeida D, Ruggiere, S et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil. *Medical Research Archives*[online] 2023 may; 11(5). <https://doi.org/10.18103/mra.v11i5.3773>
29. Oliveira-Filho EF, Lopes KGS, Cunha DS et al. Risk Analysis and Occurrence of Hepatitis E Virus (HEV) in Domestic Swine in Northeast Brazil. *Food Environ Virol.* 2017 Sep; 9(3): 256-259. doi: 10.1007/s12560-017-9292-6. PMID: 28349492.
30. Passos-Castilho AM, de Sena A, Domingues AL. et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016 May-Jun; 20(3): 262-6. doi: 10.1016/j.bjid.2016.03.001. PMID: 27020708.
31. Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2019 Jan-Feb; 23(1): 45-52. doi: 10.1016/j.bjid.2019.02.002. PMID: 30836071.

8 CONCLUSÃO

Embora a prevalência do anti-HEV em pacientes com DHC tenha sido baixa neste estudo, observou-se o anticorpo mais frequentemente nos casos com história de contato com porcos e indícios clínico-laboratoriais ou de imagem de doença hepática mais avançada.

9 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO

Por se tratar de um estudo transversal, não é possível estabelecer uma relação de causalidade entre a presença de anti-HEV IgG e a DHC mais avançada. A partir dos resultados aqui encontrados, sugere-se mais estudos com coortes prospectivas, para confirmar esses dados.

REFERÊNCIAS

- ABRAVANEL, F. et al. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France. **Emerg Infect Dis**, v. 23, p. 1191-1193, 2017.
- ASLAN, A.T.; BALABAN, H.Y. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v.26, n.37, p. 5543-5560, 2020.
- BALAYAN, M.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route **Intervirol**, v. 20, p. 23-31, 1983.
- BEZERRA, L.A. et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. **Acta Trop.** v. 189, p.65-68, 2019.
- BRICKS, G. et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. **Braz J Infect Dis**. v.23, n.1, p.45-52, 2019.
- BUESCHER, G. et al. Hepatitis E seroprevalence and viremia rate in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. **Liver Int.** v. 41, n.3, p. 449-455, 2021.
- CAPAI, L.; FALCHI, A.; CHARREL, R. Meta-Analysis of Human IgG anti-HEV Seroprevalence in Industrialized Countries and a Review of Literature. **Viruses**, v.11, 84-100, 2019.
- CUNHA, G.G. et al. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. **Braz J Microbiol.** v. 53, n.4, p.1995-2001, 2022.
- DALTON, H.R. et al. Hepatitis E virus and neurological injury **Nat Rev Neurol**, v.12, p. 77-85, 2016.
- DE OLIVEIRA-FILHO, E.F. et al. Risk Analysis and Occurrence of Hepatitis E Virus (HEV) in Domestic Swine in Northeast Brazil. **Food Environ Virol.** v. 9, n.3, p. 256-259, 2017.
- DEBING, Y. et al. J. Update on hepatitis e virology: Implications for clinical practice. **J. Hepatol.** v.65, p.200-212, 2016.
- EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. **J Hepatol.** v. 68, p.1256-1271, 2018.
- FERREIRA, A.C. et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Arch. Virol.** v.163, p.43 -49, 2017.
- GOEL, A; AGGARWAL, R. Hepatitis E: Epidemiology, Clinical Course, Prevention, and Treatment. **Gastroenterology Clinics of North America.** v.49, p.315-330, 2020.

- GOMES-GOUVÊA, M.S. et al. Evidence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients from Brazil. **Hepatology**. v. 58, 1052A, 2013.
- GOUTTENOIRE, J. et al. Palmitoylation mediates membrane association of hepatitis E virus ORF3 protein and is required for infectious particle secretion. **PLoS Pathog**. v.14, n.12, p. e1007471, 2018.
- HERING, T. et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. **J. Med. Virol**. v.86, p.948–953, 2014.
- HIMMELSABACH, K.; BENDER, D.; HILDT, E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. **Emerg Microbes Infect**. v.7, n.1, p.196, 2018.
- IREDALE, J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. **J Clin Invest**. v. 117, n. 3, p. 539-48, 2007.
- KALIA, M. et al. Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. **J Virol**. v. 24, p. 12714-12724, 2009.
- KAMAR, N. et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. **Gastroenterology**, v.140, p.1481-1489, 2011.
- KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ-transplant patients. **Transplantation**, v.93, p. 617-623, 2012.
- KAMAR, N. et al. Hepatitis E, **Lancet**, v.379, p. 2477-2488, 2012.
- KAMAR, N. et al. Hepatitis E Virus Infection. **Clin Microbiol Rev**. v.27, p.116-138, 2014.
- KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients, **N Engl J Med**, v.358 p. 811-817, 2008.
- LAI, M.; AFDHAL, N.H. Liver Fibrosis Determination. **Gastroenterol Clin North Am**. v. 48, n.2, p. 281-289, 2019.
- LHOMME, S. et al. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. **J Clin Med**. v.24, p.331- 356, 2020.
- LI, P. et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. **Liver Int**. v. 40, n.7, p. 1516-1528, 2020.
- LI, S. et al. Liver fibrosis evaluation by ARFI and APRI in chronic hepatitis C. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 28, p. 9528–9533, 2014.
- LURIE, Y. et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. **World J Gastroenterol**. v. 21, n.41, p. 11567-83, 2015.
- MA Z. et al. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. **J Hepatol**. v.77, n. 4, p.1109-1123, 2022.

MENEZES, G.B.L. et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil. **Medical Research Archives**. v. 11, n.5, p. e53773, 2023.

MORAES, D.F.D.S.D. et al. Systematic Review of Hepatitis E Virus in Brazil: A One-Health Approach of the Human-Animal-Environment Triad. **Animals**. v. 11, 2290-2318, 2021.

NAGASHIMA, S. et al. Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. **J Virol**. v.91, n.22, p. e00822-17, 2017.

NAGASHIMA, S., et al., Tumour susceptibility gene 101 and the vacuolar protein sorting pathway are required for the release of hepatitis E virions. **J Gen Virol**. v. 92, p. 2838-2848, 2011.

OLIVEIRA, J. et al., Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. **Int. J. Infect. Dis**. v. 69, p. 41-43, 2018.

OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis, v.1,1997. Disponível em <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/59/o/MetodosdeinvestigacaoEpidemiologica-SegundaEd.pdf>. Acesso em 03 de ago.2023.

PANDOLFI, R. et al. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. **PLoS ONE**, v.12, n.5, p. e0176409, 2017.

PASSOS, A.M. et al. First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **J. Med. Virol**. v.85, p.615–619, 2013.

PASSOS-CASTILHO, A. M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. **Braz J Infect Dis**. v. 20, n. 3, p. 262-266, 2016.

PASSOS-CASTILHO, A.M. et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: Analysis of a group of blood donors representative of the general population. **Braz. J. Infect. Dis**. v. 21, p. 535–539, 2017.

PASSOS-CASTILHO, A.M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. **J. Med. Virol**. v. 88, p. 361–364, 2016.

PATERNOSTRO, R. et al. Prevalence of antiHepatitis E antibodies and impact on disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatol Res**. v. 51, n.1, p.69-79, 2020.

PENG Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine (Baltimore)**. v. 95, n. 8, p. e2877, 2016.

PISANO, M.B.; MIRAZO, S.; RE, V.E. Hepatitis E Virus Infection: Is It Really a Problem in Latin America? **Clin Liver Dis**. v. 16, n.3, p.108-113, 2020.

REYES, G.R. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Science**. v. 247, p. 1335-1339, 1990.

SILVA, C.M. et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. **Int. J. Infect. Dis.** v. 86, p.114–121, 2019.

SILVA, S.M. et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in individuals exposed to swine in Mato Grosso, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 107, n.3, p.338-341, 2012.

TENGAN, F.M. et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Infect Dis Poverty**. v. 8, p. 3-10, 2019.

WANG, B.; MENG, X.J. Structural and molecular biology of hepatitis E virus. **Comput Struct Biotechnol J**. v. 19, p 1907-1916. 2021.

WANG, B.; MENG, X.J. Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. **Curr Opin Microbiol**. v. 59, p.8-15. 2021.

WEDEMEYER, H.; PISCHKE, S.; MANNS, M.P. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. **Gastroenterology**. v. 142, p.1388-1397, 2012.

WILLIAMS, T. P. et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. **J Clin Microbiol**. v. 9, p. 3040-3046, 2001.

WONG, R.J. et al. Prevalence of hepatitis E infection among with concurrent chronic liver disease. **J. viral Hepat**. v. 28, p. 1643-1655, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Hepatitis Report 2017;2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>. Acesso em 02 de jun.2023.

YIN X, et al. Distinct Entry Mechanisms for Nonenveloped and Quasi-Enveloped Hepatitis E Viruses. **J Virol**. v. 90, n.8, p 4232-4242, 2016.

YIN, X, et al. Origin, antigenicity, and function of a secreted form of ORF2 in hepatitis E virus infection. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 115, n18, p.4773-4778, 2018.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA MAIORES DE 18 ANOS.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Soroprevalência do Vírus da Hepatite E em Portadores de Doença Hepática Crônica em um Hospital Terciário em Recife-PE, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Lílian Rose Maia Gomes de Araújo, Endereço Pessoal: Av. Boa Viagem, 2434, apto:601, Boa Viagem, CEP:51020-000, Recife/Pernambuco Telefone Pessoal: (81) 99997-7810; E-mail: maia_lilian@hotmail.com;

Também participam desta pesquisa as pesquisadoras: Andréa Dória Batista e Joelma Carvalho, Telefone para contato: (81) 2126-3723 e está sob a orientação do Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Telefone: (81) 2126-3723), e-mail: epalopes@uol.com.br.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pesquisadora responsável e apenas ao final., quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Descrição da pesquisa: Trata-se de um estudo transversal., que será realizado no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. O objetivo desse estudo será avaliar a prevalência do vírus da hepatite E em pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas e se o contato com esse vírus influencia na evolução e gravidade da doença. Essa avaliação será feita através da análise das taxas do fígado (exames que informam como está o funcionamento do fígado), do ARFI e do Ultrassom (Exames de imagem não invasivos, onde será possível ter imagens do fígado, sem causar dor ou ferimentos). Será aplicado o protocolo de pesquisa no ambulatório, durante as consultas regulares. Serão coletados dados clínicos, realizado exame físico, coletaremos sangue e encaminharemos para realização de ultrassonografia e ARFI. O período de participação voluntária será entre março e julho/2022.

RISCOS: Os participantes poderão sentir incômodo ao responder as perguntas da entrevista. Os participantes poderão apresentar, raramente, complicações de retirada do sangue, como sangue acumulado, sangue coagulado na veia, inflamação da veia, extravasamento e infecção local. Os participantes poderão sentir incômodo na barriga durante a realização da ultrassonografia e do ARFI. Para evitar esses riscos, informaremos antes de cada exame de que se trata cada etapa e os profissionais que realizarão cada etapa são bem capacitados e experientes.

BENEFÍCIOS - Os participantes terão a oportunidade de pesquisar se já entraram em contato com o vírus da hepatite E, pesquisa que não é realizada de rotina em nosso meio, devido ao alto custo do exame e a partir daí, saber se esse contato influenciou na evolução da sua doença hepática crônica.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados de prontuário coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal dos pesquisadores, sob a responsabilidade da pesquisadora Lílian Rose Maia Gomes de Araújo e Prof. Dr. Edmundo Lopes, no endereço acima informado, pelo período de no mínimo 5 anos. O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador. Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou 31 extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: **Avenida Prof. Moraes Rego Nº 1235, Cidade Universitária, 3º andar, Bloco C Recife-PE, Brasil CEP: 50670-901, e-mail: cep.hcpe@ebserh.gov.br.**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Soroprevalência do Vírus da Hepatite E em Portadores de Doença Hepática Crônica, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

Impressão
digital
(opcional)

**APÊNDICE B - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL – HEV e
Doença hepática crônica**

Data: ____/____/____

Prontuário: _____

Nome: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____ Sexo: FEM ___ MASC

Idade: ____ DN: _____ Etnia: Parda - Negro - Branco - Indígena –

Profissão: _____

Acesso à água tratada: Sim: ____ Não ____

Acesso à saneamento básico: Sim: ____ Não: ____

Escolaridade: Analfabeto - 1º grau - 2º grau - 3º grau

Telefones: _____

História clínica e exame físico:

Contato com porco: Sim _____ Não: _____

Ingesta de carne de porco: Sim ____ Não ____ frequência: ____

Atividade física: Sim ____ Não ____

Passado de icterícia: N ____ S ____

Presença de ascite: N ____ S ____

HDA: N ____ S ____ Quantos episódios: _____; Quando: há ____ anos – meses

Peso: ____ Altura ____ IMC: _____

Eritema palmar ____ aranhas vasculares ____ ginecomastia ____ rarefação de pelos ____

Antecedentes:

Alcoolismo: N ____ S ____ Volume: _____ atual _____ parou há

Banhos de rio: N ____ S ____ último contato há ____ anos - meses - atualmente.

Local: _____

Drogas: N ____ S ____ HEPATITES: N ____ S ____ qual(is): _____

Hemotransfusão: N ____ S ____ Qtde: _____; Quando: há ____ anos - meses

Outras Doenças / Observações: _____

Antecedentes

familiares: _____

EXAMES LABORATORIAIS:

Coleta Data ____/____/____

Plaquetas: _____; TP/AE: _____; TP: _____ INR: _____

ALT: _____ AST: _____ BT: _____ FA: _____ GGT: _____ ALB:

_____; URÉIA: _____; CREAT: _____; NA: _____; GLICEMIA DE

JEJUM: _____;

COLT: _____; HDL-C: _____; LDL-C: _____; TRIGL: _____.

HBSAG: _____; ANTI-HCV: _____.

HEV IgG _____

Outros: _____

ARFI

Data:

Mediana:

Conclusão:

Avaliação Ultrassonográfica

Data:

Irregularidade da superfície hepática:

Ausente: _____ Leve: _____ Grosseira: _____ Lobulada: _____

Textura hepática:

Homogênea: _____ Heterogênea: _____

Medidas do baço: _____

Calibre da veia porta: _____

Presença de colaterais:

Ascite: ausente _____ presente _____

CONCLUSÃO:

APÊNDICE C – ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS

Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Liver Disease

Lílian Rose Maia Gomes de Araújo^{1,2}, Andrea Batista Dória²; Maria Rosângela Cunha Duarte Côelho³, Joelma Carvalho Santo⁴, Gabriel Galindo Cunha³, Gabriela Rodrigues Aguiar Leal^{1,3}, João Renato Rebello Pinho⁵, Ana Lúcia Coutinho Domingues^{1,2}, *Edmundo Pessoa Lopes^{1,2,6}.

1. Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.
2. Gastroenterology Division, Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, 50670-901, Brazil.
3. Laboratory of Virology, Keizo Asami Institute (LIKA), Department of Physiology and Pharmacology, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.
4. Laboratory of Immunohematology, Hemocentro de Alagoas (Hemoal), Maceió, Brazil.
5. Laboratory of Gastroenterology and Tropical Hepatology, Institute of Tropical Medicine and Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil;
6. Department of Internal Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

***Corresponding author:**

Prof Edmundo Pessoa Lopes, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Center of Health Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida Professor Moraes Rego, 135, Recife 50670-901, Pernambuco, Brazil.
e-mail: epalopes@uol.com.br

Abstract

Introduction: The seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in patients with chronic liver disease (CLD) is hardly known in Brazil. Studies suggest that HEV may harmfully influence the course of CLD, with a higher risk of progression to cirrhosis.

Objective: To estimate the prevalence of anti-HEV antibody (IgG) in patients with CLD and to describe demographic data and risk factors, as well as clinical-laboratory and ultrasound parameters.

Patients and Methods: Cross-sectional study that included 227 patients with CLD followed at a referral outpatient clinic from June 2022 to March 2023. The patients were investigated clinically and for the activity of liver function tests in addition to anti-HEV IgG and, in positive cases, for HEV-RNA. Ultrasonography of the upper abdomen was also performed.

Results: We included 227 patients (50 with hepatitis B, 49 with nonalcoholic fatty liver disease, 33 with hepatitis C, 17 with alcoholic liver disease, 16 with schistosomiasis and 62 with mixed disease), 55.5% were female, with an average age of 57 ± 13 years; 37.9% had liver cirrhosis. Seven patients (3.08%) presented anti-HEV positive and HEV-RNA negative. An association was found between anti-HEV and contact with pigs, presence of gynecomastia or palmar erythema, lower platelet count, higher APRI and FIB-4 values, and splenomegaly by ultrasound.

Conclusion: Although the prevalence of anti-HEV in patients with CLD was low in this study, the antibody was observed more frequently in cases with a history of contact with pigs and clinical-laboratory or imaging evidence of more advanced chronic liver disease.

Key words: Hepatitis E virus. Hepatitis E. Seroprevalence. Liver cirrhosis

INTRODUCTION

The hepatitis E virus (HEV) a positive-sense, single-stranded RNA virus, -classified in the *Hepeviridae* family, genus *Orthohepevirus*, species A, with eight genotypes currently recognized (HEV-1 to HEV-8). Genotypes HEV-1 to HEV-4 have been detected in humans, while HEV-5 and HEV-6 are genotypes strictly found in wild boars, and genotypes HEV-7 and HEV-8 found in camels and dromedaries ¹. Two of these genotypes (HEV-1 and HEV-2) only infect humans. The HEV-3 and HEV-4 genotypes are endemic in animal species such as pigs and wild boars; These strains cause zoonotic infections in humans, through the consumption of contaminated meat or direct contact ².

The contagion by the HEV-1 and HEV-2 genotypes occurs through the oro-fecal route, by consumption of contaminated water, causing diseases in areas with fragile sanitary infrastructure, as occurs in India. Sporadic cases are common, but can be responsible for large outbreaks, involving hundreds or thousands of cases ³.

The HEV-3 and HEV-4 genotypes infect humans sporadically as accidental hosts, through the consumption of contaminated pork products, causing normally asymptomatic infections in immunocompetent patients. However, it demonstrates ability to progress to chronic hepatitis and cirrhosis of the liver cirrhosis in immunocompromised patients, such as transplant recipients and people living with HIV. Occasionally, it may be associated with extrahepatic manifestations: neurological and hematological ⁴.

In recent years, HEV has drawn attention when autochthonous cases of hepatitis began to be reported in industrialized countries. Therefore, hepatitis E was considered a rare disease in these countries and observed only in travelers returning from endemic areas in Africa and Asia. The autochthonous cases described in industrialized countries were caused by the HEV-3 and HEV-4 genotypes, with epidemiological and clinical characteristics distinct from the HEV-1 and HEV-2 genotypes, which circulate in developing countries ⁵.

HEV is the leading cause of acute enterically transmitted hepatitis worldwide ⁶. According to the latest WHO report, HEV is responsible for about 20 million infections per year, with more than 3 million symptomatic infections and 44,000 deaths worldwide in 2015 ⁷. In a meta-analysis carried out to evaluate the global prevalence of HEV, involving 287 studies and 1,099,717 patients, a percentage of anti-HEV IgG of 12.47% was found. Data were stratified to estimate the prevalence of anti-HEV in 75 countries across six continents. The highest rate of anti-HEV IgG seropositivity was found in Africa (21.76%), followed by Asia (15.80%), Europe (9.31%), North America (8.05%), South America (7.28%) and Oceania (5.99%). Data were also collected in relation to genotyping, with the finding that genotype 1

infection occurred commonly in India and occasionally in China, and that genotype 3 was widely distributed in European countries ⁸.

In Brazil, a systematic review published in 2019 identified a global seroprevalence of HEV of 6% (95% CI: 5.0–7.0), but with great heterogeneity between studies (86.7%), ranging from 0% (95% CI: 0.0–3.0) to 10% (95% CI: 7.0–15.0). In the subgroup analyses, it was observed that the prevalence of anti-HEV was 7% in blood donors and 3% in the general population ⁹, suggesting that HEV infection in Brazil is not rare.

Chronic infection with HEV genotype 3 is found in immunocompromised patients in European countries. In solid organ transplant recipients, active infection, with HEV RNA positive, can be detected in 1 to 2% of cases ¹⁰. Although the exact rate of development of chronicity changes between different studies, it is assumed that HEV infections become chronic in about two-thirds of solid organ recipient patients ¹¹.

Little is known about the prevalence of HEV in patients with chronic liver disease (CLD). A study of anti-HEV IgG seroprevalence conducted in California, USA, found a rate of 6.6% in patients with alcohol-associated CLD, 8.7% in patients with hepatitis C, 8.8% in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 19.9% in patients with hepatitis B ¹². Another study, conducted in Vienna, Austria, found a prevalence of 26.3% of anti-HEV IgG in patients with NAFLD, with seropositivity being independently associated with a higher risk of cirrhosis ¹³. Although restricted to a single etiology for liver cirrhosis, the study suggests that the association of HEV with CLD may negatively influence the progression of the disease to cirrhosis.

Due to the possibility of worsening of CLD by the hepatitis E virus, this study aims to verify the prevalence of anti-HEV IgG and its association with demographic data, risk factors, clinical-laboratory and ultrasonographic, in patients with CLD of different etiologies followed in a Hepatology outpatient clinic of a reference hospital in Recife-PE.

PATIENTS AND METHODOLOGY

Study design

This is a cross-sectional study, developed at the Hepatology Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE).

Patients

The minimum sample size for the development of the study was 134 patients. The sample size calculation was performed using the EPI-INFO program version 7.2.2.16, establishing an error of 5%, reliability of 95% and expected proportion of anti-HEV IgG of 8.61% in patients with CLD.¹²

We included patients older than 18 years, with a diagnosis of CLD of the following etiologies: NAFLD, alcoholic, hepatitis B, hepatitis C, schistosomiasis and mixed disease (more than one etiology) who were seen from June 2022 to March 2023. Schistosomiasis was diagnosed by personal history and presence of periportal fibrosis on ultrasound. Patients diagnosed with acute liver diseases, liver or kidney transplants, people living with HIV/AIDS or using immunosuppressants were excluded.

Method

After signing the Free and Informed Consent Form, the patients were submitted to an interview to collect sociodemographic data and risk factors. Subsequently, a physical examination was performed to evaluate stigmas or signs of chronic liver disease, portal hypertension or cirrhosis decompensation. Then, 5 mL of blood were collected in a peripheral vein for anti-HEV research, by ELISA using commercial kits (EUROIMMUN®, Germany), at the Virology Laboratory of Keizo Asami Institute (LIKA-UFPE). In patients with positive anti-HEV IgG, HEV RNA was tested by real-time PCR using the *RealStar kit* – HEV RT-PCR kit 2.0 (*Altona Diagnostics*®, Germany), in the Virology Laboratory of Albert Einstein Diagnostic Medicine.

The following complementary tests were performed within 3 months of blood collection. The serum activities of aminotransferases (ALT and AST), bilirubins, Gamma-GT, Albumin, platelet count and INR (*International Normalized Ratio*) were analyzed in the central laboratory of HC-UFPE. Ultrasonography of the upper abdomen was performed at HC-UFPE by two experienced examiners.

The study was approved by the Ethics and Research Committee of HC-UFPE, number: 5.324.465 and Certificate of Presentation of Ethical Appreciation number: 55401222.0.0000.8807.

Statistical analysis

Clinical and laboratory data were transcribed in spreadsheet form and analyzed using IBM SPSS® 26 Statistics, for Windows, and MedCalc® 20.104 statistical softwares. Quantitative variables were described as means and standard deviations or median and 25th and 75th percentiles, depending on the result of Shapiro-Wilk normality test. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies.

Patients were divided into two groups (positive and negative anti-HEV IgG). Chi-square test and Fisher's exact test were performed to compare categorical variables. The comparison of means between two independent groups with normal distribution was based on unpaired t-test, whereas the comparison of medians between non-parametric variables was performed through Mann-Whitney test. Association between exposure (potential risk factors) and outcomes (positive or negative anti-HEV IgG) was analyzed using prevalence ratio (PR) and 95% confidence interval (95% CI). This coefficient can be applied as an estimate of odds ratio in cross-sectional studies with low-frequency outcomes to estimate the chances of these results in exposed and unexposed subjects¹⁴. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 227 patients met the inclusion criteria, of which 126 (55.5%) were female, with an average age of 57 ± 13 years. The other demographic characteristics are shown in Table 1.

Anti-HEV IgG testing was positive in 7 of the 227 (3.08%) patients with CLD and HEV-RNA testing was negative in all patients. The risk factors of the 227 patients according to the serology for anti-HEV are shown in Table 1. Only contact with pigs showed an association with the presence of anti-HEV-IgG ($p = 0.013$). Thus, it can be inferred that patients that had contact with pigs showed a risk at least 7.24 times greater of having anti-HEV IgG, when compared to those who had no contact, and that this increase was statistically significant ($p = 0.016$).

The clinical characteristics of the 227 patients with CLD are described in Table 2. An association was observed between anti-HEV-IgG and the presence of gynecomastia ($p = 0.041$) and palmar erythema ($p=0,07$). Thus, it can be inferred that patients with gynecomastia and erythema presented a risk at least 7.62 and 4.27 times greater, respectively, of having anti-HEV, when compared to those who did not, and that this increase was significant ($p = 0.009$ and $p = 0.049$, respectively).

According to the etiology of CLD, patients had the following distribution: 50 with hepatitis B, 49 with NAFLD, 33 with hepatitis C, 17 with alcoholic liver disease, 16 with schistosomiasis and 62 with mixed disease (more than one etiology). Eighty-six (37.9%) of them already had liver cirrhosis (Table 3). Anti-HEV IgG was not more frequent in patients with cirrhosis ($p = 0.114$).

The 7 patients with positive anti-HEV IgG had the following etiologies of CLD: 2 with alcoholic liver disease, 1 with hepatitis C, 1 with schistosomiasis, 1 with hepatitis C and schistosomiasis, 1 with alcoholic liver disease and schistosomiasis and 1 with hepatitis B and schistosomiasis. Four of the 7 patients with positive anti-HEV ($p = 0.021$) had schistosomiasis as the etiology of CLD (Table 3).

Table 1. Demographic Characteristics and risk factors of 227 patients with chronic liver Disease, according to anti-HEV IgG serology, Recife, 2023.

Variable	Anti-HEV IgG				p	RP	95% CI	p ^d	Total	
	Positive		Negative						n	%
	n	%	n	%						
Sexo										
Male	4	57.10%	97	44.10%	0.703 ^a	1.66	0.38-7.26	0.499	101	44.50%
Female	3	42.90%	123	55.90%					126	55.50%
Idade*										
	57	±11	57	±13	0.962 ^b	-	-	-	57	±13
Etnia										
Black	1	14.30%	15	6.80%	0.556 ^c	-	-	-	191	84.10%
Mixed	6	85.70%	185	84.10%		1.99	0.25-15.5	0.512	16	7.00%
White	0	0.00%	20	9.10%		3.71	0.16-85.3	0.413	20	8.80%
Native	0	0.00%	0	0.00%		0.17	0.01-2.12	0.171	0	0.00%
Treated Water										
Yes	7	100.00%	196	89.10%	1.000 ^a	1.84	0.11-31.2	0.674	203	89.40%
No	0	0.00%	24	10.90%					24	10.60%
Sanitation										
Yes	6	85.70%	166	75.50%	1.000 ^a	1.92	0.24-15.6	0.542	172	75.80%
No	1	14.30%	54	24.50%					55	24.20%
Education										
Illiterate	0	0.00%	16	7.30%	0.204 ^c	-	-	-	16	7.10%
Basic	3	42.90%	124	56.60%		1.07	0.06-19.9	0.961	127	56.20%
High school	2	28.60%	63	28.80%		0.78	0.04-15.5	0.868	65	28.80%
Higher Education	2	28.60%	16	7.30%		0.22	0.01-4.3	0.322	18	8.00%
Contact with pigs										
Yes	5	71.40%	53	24.20%	0.013^a	7.24		0.016	58	25.70%

No	2	28.60%	166	75.80%			1.44-36.3		168	74.30%
Consumption of pigs										
Yes	4	57.10%	121	55.30%	1.000 ^a	1.07	0.25-4.7	0.921	125	55.31%
No	3	42.90%	98	44.70%					101	44.69%

^aFisher's Exact Test; ^bunpaired t-Test; ^cChi-Square test; ^dZ test.

*Expressed as mean \pm SD.

95% CI: 95% Confidence interval; PR: prevalence ratio.

In the laboratory (Table 4) and imaging (Table 5) evaluations, an association was observed between anti-HEV-IgG and lower platelet counts ($p = 0.006$), higher APRI values ($p = 0.011$) and FIB 4 ($p = 0.007$). On ultrasonography, an association was observed between anti-HEV and splenomegaly ($p = 0.04$).

Table 2 Clinical characteristics of 227 patients with chronic liver disease, according to anti-HEV IgG serology, Recife, 2023.

Variable	Anti-HEV IgG				p ^a	RP	CI 95%	p ^b	Total	
	Positive		Negative						n	%
	n	%	n	%						
Jaundice										
Yes	1	14.30%	31	14.10%	1.000	1.02	0.13-8.16	0.988	32	14.10%
No	6	85.70%	189	85.90%					195	85.90%
Ascites										
Yes	0	0.00%	15	6.80%	1.000	0.89	0.05-14.8	0.933	15	6.60%
No	7	100.00%	205	93.20%					212	93.40%
Erythema.										
Yes	3	42.90%	30	14.00%	0.070	4.27	1.0-18.2	0.049	33	14.90%
No	4	57.10%	184	86.00%					188	85.10%
Spider										
Yes	2	28.60%	20	9.30%	0.146	3.82	0.79-18.5	0.096	22	10.00%
No	5	71.40%	194	90.70%					199	90.00%
Gynecomastia										
Yes	2	28.60%	9	4.20%	0.041	7.63	1.66-35.0	0.009	11	5.00%
No	5	71.40%	205	95.80%					210	95.00%
Hair Rarefaction										
Yes	1	14.30%	14	6.50%	0.393	2.29	0.29-17.8	0.429	15	6.80%
No	6	85.70%	200	93.50%					206	93.20%
Cirrhosis										
Yes	5	71.40%	81	36.80%	0.108	4.09	0.81-20.7	0.087	86	37.9%
No	2	28.60%	139	63.20%					141	62.1%

^aFisher's Exact test; ^bZ test.

95% CI: 95% Confidence interval; PR: prevalence ratio.

Table 3 – Distribution of the etiological of chronic liver disease in the 227 patients, according to anti-HEV IgG serology, Recife, 2023.

Etiology of the chronic liver disease	HEV-IgG				p *	Total	
	Positive		Negative			n	%
	n	%	n	%			
Hepatitis B	0	0,00%	50	22,70%	0,126	50	22,00%
DHGM	0	0,00%	49	22,30%		49	21,60%
Hepatitis C	1	14,30%	32	14,50%		33	14,50%
Alcohol,	2	28,60%	15	6,80%		17	7,50%
Schistosomiasis	1	14,30%	15	6,80%		16	7,00%
Chronic liver disease mixed	3	42,90%	59	26,80%		62	27,30%
Alcohol + Schistosomiasis	1	33,33%	7	11,86%		8	12,90%
Hepatitis B + Schistosomiasis	1	33,33%	2	3,39%		3	4,84%
Hepatitis C + Schistosomiasis	1	33,33%	5	8,47%		6	9,68%
-NAFLD + schistosomiasis	0	0,00%	4	6,78%		4	6,45%
-Other	0	0,00%	41	69,49%		41	66,13%

*The Chi-Square test. NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease

Table 4 – Laboratory characteristics of 227 patients with chronic liver disease, according to anti-HEV IgG, Recife, 2023.

Variable	HEV-IgG				p	Total	
	Positive		Negative			n,	%
	n,	%	n,	%			
Platelet count (/mm ³)*	99.571	±91.659	180.971	±75.273	0,006^a	178.283	±77.004
INR*	1,31	±0,26	1,16	±0,25	0,126 ^a	1,17	±0,26
ALT (IU/L)*	33	(26-44)	33	(23-49)	0,900 ^b	33	(23-47)
AST (IU/L)*	43	(29-46)	31	(24-47)	0,280 ^b	31	(24-46)
BT (mg/dL)**	0.96	(0,87- 1.6)	0.7	(0,46-1,1)	0,061 ^b	0.72	(0.46- 1.13)
FA (IU/L) *	101	(71-118)	77	(58-96)	0,308 ^b	77	(58-97)
GGT (IU/L)*	88	(61-165)	49	(29-110)	0,111 ^b	50	(29-116)
ALB (g/dL)**	4	(3,4-4,5)	4,3	(3,9-4,5)	0,322 ^b	4.3	(3.9 - 4.5)
APRI**	1.47	(0.55 -1.69)	0,45	(0,27-0,85)	0,011^b	0,46	(0,27-0,87)
FIB-4**	6,00	(2,69-9,15)	1,76	(1,02-3,66)	0,007^b	1,78	(1,03-3,77)
Child-Pugh Classification							
A	4	80,00%	53	75,70%	0,893 ^c	57	76,00%
B	1	20,00%	14	20,00%		15	20,00%
C	0	0,00%	3	4,30%		3	4,00%
MELD							
≤9	2	40,00%	34	48,60%	0,755 ^c	36	48,00%
10 -19	3	60,00%	32	45,70%		35	46,70%
≥20	0	0,00%	4	5,70%		4	5,30%

^aunpaired t-Test; ^bMann-Whitney u test. ^cChi-Square test.

*Expressed as mean ± SD; **Values at the median (P₂₅-P₇₅). ALB: albumin; ALT: alanine aminotransferase; APRI: the index of the relationship of normal for the institution on the platelet count; AST: aspartate aminotransferase; FA: alkaline phosphatase; FIB-4 index and fibrosis-4; GGT: gamma-glutamyl transferase; INR: international normalized Ratio; MELD: model for liver disease end-stage.

Table 5 – Imaging characteristics of patients with chronic liver disease, according to anti-HEV IgG serology, Recife, 2023.

The Variable	Anti-HEV IgG				p	Total		
	Positive		Negative			n	%	
	n	%	n	%				
US, irregularity of the surface								
Missing	2	28,60%	92	52,30%	0,310 ^a	94	51,40%	
Lighter	1	14,30%	26	14,80%		27	14,80%	
Crude	0	0,00%	12	6,80%		12	6,60%	
Lobulada	4	57,10%	46	26,10%		50	27,3%	
US, texture,								
Homogeneous	2	28,60%	88	50,00%	0,444 ^a	90	49,20%	
Heterogeneous	5	71,40%	88	50,00%		93	50,80%	
Spleen (cm)*	13,4	(12,0 a-17,7)	12,0	(9,7-12,0 a)	0,044^b	12,0	9,7-12,2)	
Portal Vein (cm.)*	1,2	(0,90-1,60)	1,1	(0,96-1,20)	0,372 ^b	1,1	(0,96-1,20)	
Side -	Yes	2	28,60%	14	8,00%	0,119 ^c	16	8,80%
	No	5	71,40%	160	92,00%		165	91,20%
Ascites	Sim	1	14,30%	14	8,00%	0,460 ^c	15	8,30%
	No	6	85,70%	160	92,00%		166	91,70%

^aChi-Square Test; ^bT-Test, Mann-Whitney u test; ^cFisher's Exact Test;

*The values in the median (P₂₅-P₇₅). US: ultrasonography.

DISCUSSION

In recent years, there has been a growing interest in HEV infection and its repercussions, such as the possible association with more severe liver diseases. In this context, this study was developed to evaluate the occurrence of anti-HEV in patients with CLD in a reference center in Recife, Pernambuco.

We found 7 cases (3.08%) with positive anti-HEV among the 227 patients with CLD and all presented negative HEV-RNA research.

Serological surveys on HEV carried out in Brazil, in blood donors, revealed the following results. In Pernambuco the prevalence of anti-HEV IgG was 0.9% ¹⁵, in Mato Grosso 4% ¹⁶, in São Paulo 9.8% ¹⁷, while in Rio Grande do Sul prevalence of 40.25% ¹⁸ and in Santa Catarina 10% ¹⁹. The highest seroprevalence detected in the South region has been explicated because it is the region with the highest activity in pig farming and the highest consumption of pork and pork products.

Due to the chronification of HEV in immunosuppressed people, the number of investigations in these patients is increasing. In people living with HIV, seroprevalence of anti-

HEV IgG was found to be 4.1% in Pernambuco ²⁰, in Rio Grande do Sul 6.7% ²¹ and in São Paulo 10.7% ²².

Among renal transplant recipients, the seroprevalence of anti-HEV IgG was 2.5% in Goiás ²³ and 3.1% ²⁴ and 15% ²⁵ in two medical centers in São Paulo. In these two studies from São Paulo, HEV-RNA was found, respectively, in 3.1% ²⁴ and 10% ²⁵ of the transplant recipients. In liver transplant recipients, the seroprevalence of anti-HEV IgG was 8.1% in São Paulo ²⁶.

A retrospective multicenter study, with data from 17 centers in Europe and the United States, evaluated 85 HEV-infected solid organ transplant recipients. Of these, 56 patients (65.9%) developed chronic hepatitis, 8 patients (9.4%) developed liver cirrhosis and 2 died from complications of cirrhosis ²⁷.

A study conducted in Bahia revealed a prevalence of 12.95% of anti-HEV IgG in 301 patients with CLD. The etiologies included were hepatitis B, hepatitis C, autoimmune hepatitis, and drug-induced liver injury (DILI). When stratified by groups, drug-induced liver injury had the highest prevalence (21.1%) of anti-HEV ²⁸. It is possible that population differences may be responsible for the higher prevalence of anti-HEV in Bahia, in relation to the prevalence found in our study. In addition, the distribution of the etiologies of CLD was different in the two states, since in Bahia patients with autoimmune hepatitis and DILI were included, being the most frequent anti-HEV in those with DILI.

In the present study, gender and age were not associated with the presence of anti-HEV IgG. However, some authors suggest that advanced age and male gender may be associated with anti-HEV seroprevalence, possibly due to greater exposure throughout life¹².

Regarding risk factors, in this study there was an association between anti-HEV IgG and contact with pig farming, but no association was observed with the ingestion of pork meat. A study in Pernambuco revealed positivity of anti-HEV IgG in 81.25% of the 96 pigs sent to slaughterhouses ². This confirms the frequent occurrence of HEV in our country. It is assumed that there was no association of anti-HEV IgG with pork intake, due to the fact that this food is usually consumed well cooked in our environment. In addition, pork has a high cost and this study involved patients from the public system, who have lower purchasing power and more restricted pork consumption.

However, a study conducted with 80 patients with schistosomiasis mansoni, here in our country, found anti-HEV IgG in 15 cases (18.8%). The high prevalence was attributed to the involvement of almost 1/3 of schistosomal patients with advanced patterns of fibrosis and portal hypertension. These cases are subject to more episodes of digestive bleeding and, consequently,

greater exposure to hospital environments and endoscopic procedures³⁰. In fact, in our study, a higher occurrence of anti-HEV was also observed in cases with CLD involving schistosomiasis mansoni in the etiology.

Additionally, other studies have shown a higher prevalence of anti-HEV IgG in patients with cirrhosis when compared to those with less advanced stage CLD. In fact, Paternostro et al. evaluated 167 patients with NAFLD and observed 44 (26.3%) patients with positive anti-HEV IgG, being the most frequent antibody in those with cirrhosis (18.2 vs 6.5%, $p=0.024$)¹³. In another study involving patients with hepatitis C, a higher prevalence of anti-HEV IgG was also found in cirrhotic patients (13.2% vs 8%, OR:1.74, $p=0.04$)³¹.

In our study, no association of anti-HEV IgG with cirrhosis was found, but an association was detected with some variables related to more advanced CLD. For example, physical examination identified an association of anti-HEV IgG with gynecomastia and a tendency to association with palmar erythema ($p = 0.07$). In addition, patients with gynecomastia or erythema are more likely to presented IgG antibody against HEV. These stigmata of chronic liver disease are due to hyperestrogenism, which is common in liver failure.

In the laboratory evaluation, there was an association of anti-HEV IgG with thrombocytopenia, one of the first laboratory manifestations of portal hypertension. As was also observed on ultrasonography, a larger size of the spleen in cases with positive anti-HEV, which could be related to hypersplenism.

Bilirubin serum levels increased in cases with anti-HEV, at values close to significance ($p = 0.061$), which also reflects more advanced CLD. Perhaps, the number of cases with positive anti-HEV found in this study was insufficient to reveal greater laboratory evidence of more advanced liver disease or the number of cirrhotic patients was insufficient to reveal differences, constituting limitations of this research.

APRI and FIB-4 values were also higher in those with positive anti-HEV IgG. Certainly, these scores indicating more advanced fibrosis in cases with anti-HEV were induced by thrombocytopenia, since no differences were observed in serum aminotransferase levels. Additionally, similar serum levels of aminotransferases between cases with and without anti-HEV may be related to the absence of inflammatory activity caused by HEV, since all cases with CLD in our study had undetectable HEV-RNA.

The higher occurrence of anti-HEV IgG associated with these clinical, laboratory and imaging findings, together, suggests that HEV is related to more advanced CLD. However, by the design of this study, it is not possible to verify the causal relationship between HEV and more severe CLD.

CONCLUSION

Although the prevalence of anti-HEV in patients with CLD was low in this study, the antibody was observed more frequently in cases with a history of contact with pigs and clinical-laboratory or imaging evidence of more advanced liver disease.

REFERENCES

1. Wang B, Meng XJ. Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. *Curr Opin Microbiol.* 2021 Feb; 59: 8-15. doi: 10.1016/j.mib.2020.07.004. PMID: 32810801.
2. Abravanel F, Lhomme S, El Costa H et al. Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jul; 23(7): 1191-1193. doi: 10.3201/eid2307.170318. PMID: 28628452.
3. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012 Jun; 379(9835): 2477-2488. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7. PMID: 22549046.
4. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan; 27(1): 116-38. doi: 10.1128/CMR.00057-13. PMID: 24396139.
5. Moraes DFSD, Mesquita JR, Dutra V, Nascimento MSJ. Systematic Review of Hepatitis E Virus in Brazil: A One-Health Approach of the Human-Animal-Environment Triad. *Animals (Basel).* 2021 Aug; 11(8): 2290. doi: 10.3390/ani11082290. PMID: 34438747.
6. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol.* 2016 Jul; 65(1): 200-212. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.045. PMID: 26966047.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Hepatitis Report 2017;2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>. Acesso em 02 de jun.2023
8. Li P, Liu J, Li Y et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020 Jul; 40(7): 1516-1528. doi: 10.1111/liv.14468. PMID: 32281721.
9. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2019 Jan; 8(1):3. doi: 10.1186/s40249-018-0514-4. PMID: 30646964.

10. Buescher G, Ozga AK, Lorenz E. Hepatitis E seroprevalence and viremia rate in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2021 Mar; 41(3): 449-455. doi: 10.1111/liv.14695. PMID: 33034121.
11. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol.* 2022 Oct; 77(4): 1109-1123. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.006. PMID: 35605741.
12. Wong RJ, Cheung R, Gish RG, Chitnis AS. Prevalence of hepatitis E infection among adults with concurrent chronic liver disease. *J Viral Hepat.* 2021 Nov; 28(11): 1643-1655. doi: 10.1111/jvh.13597. PMID: 34415657.
13. Paternostro R, Traussnigg S, Staufer K et al. Prevalence of anti-Hepatitis E antibodies and impact on disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2021 Jan; 51(1): 69-79. doi: 10.1111/hepr.13581. PMID: 33037853.
14. OPAS. Organização Pan-americana da Saúde. Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis, v.1,1997. Disponível em <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/59/o/MetodosdeinvestigacaoEpidemiologica-SegundaEd.pdf>. Acesso em 03 de ago.2023.
15. Cunha GG, Bezerra LA, Silva Júnior JVJ, et al. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. *Braz J Microbiol.* 2022; 53(4):1995-2001. doi: 10.1007/s42770-022-00816-z. PMID: 36100808.
16. Silva SM, Oliveira JM, Vitral CL, et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in individuals exposed to swine in Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 May; 107(3): 338-41. doi: 10.1590/s0074-02762012000300007. PMID: 22510828.
17. Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz J Infect Dis.* 2017 Sep-Oct; 21(5): 535-539. doi: 10.1016/j.bjid.2017.05.004. PMID: 28606414.
18. Pandolfi R, Ramos de Almeida D, Alves Pinto M, Kreutz LC, Frandoloso R. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. *PLoS One.* 2017 May; 12(5): e0176409. doi: 10.1371/journal.pone.0176409. PMID: 28486512;
19. Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J Med Virol.* 2016 Feb; 88(2): 361-4. doi: 10.1002/jmv.24336. PMID: 26211918.

20. Bezerra LA, de Oliveira-Filho EF, Silva JVJ Júnior et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. *Acta Trop.* 2019 Jan; 189: 65-68. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.09.026. PMID: 30292751.
21. Moss da Silva C, Oliveira JM, Mendoza-Sassi RA, et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. *Int J Infect Dis.* 2019 Sep; 86: 114-121. doi: 10.1016/j.ijid.2019.06.027. PMID: 31279609.
22. Ferreira AC, Gomes-Gouvêa MS, Lisboa-Neto G, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol.* 2018 Jan; 163(1): 43-49. doi: 10.1007/s00705-017-3562-3. PMID: 28965214.
23. de Oliveira JMNS, Freitas NR, Teles SA et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis.* 2018 Apr; 69: 41-43. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.032. PMID: 29408465.
24. Passos AM, Heringer TP, Medina-Pestana JO, Ferraz ML, Granato CF. First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. *J Med Virol.* 2013 Apr; 85(4): 615-9. doi: 10.1002/jmv.23494. PMID: 23382036.
25. Hering T, Passos AM, Perez RM et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J Med Virol.* 2014 Jun; 86(6): 948-53. doi: 10.1002/jmv.23915. PMID: 24619955.
26. Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Feitoza B et al. Evidence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients from Brazil. *Hepatology.* 2013; 58:1052A.
27. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011 May; 140(5): 1481-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.050. PMID: 21354150.
28. Menezes GBL, Almeida D, Rugiere, S et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil. *Medical Research Archives[online]* 2023 may; 11(5). <https://doi.org/10.18103/mra.v11i5.3773>
29. Oliveira-Filho EF, Lopes KGS, Cunha DS et al. Risk Analysis and Occurrence of Hepatitis E Virus (HEV) in Domestic Swine in Northeast Brazil. *Food Environ Virol.* 2017 Sep; 9(3): 256-259. doi: 10.1007/s12560-017-9292-6. PMID: 28349492.
30. Passos-Castilho AM, de Sena A, Domingues AL. et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016 May-Jun; 20(3): 262-6. doi: 10.1016/j.bjid.2016.03.001. PMID: 27020708.

31. Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2019 Jan-Feb; 23(1): 45-52. doi: 10.1016/j.bjid.2019.02.002. PMID: 30836071.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Soroprevalência do Vírus da Hepatite E em Portadores de Doença Hepática Crônica em um Hospital Terciário em Recife - PE

Pesquisador: LILIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAUJO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55401222.0.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.324.465

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de mestrado da aluna Lilian Rose Maia Gomes de Araujo, sob a orientação do Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida e da co-orientadora Dra Andrea Dória Batista.

O projeto de pesquisa trata da soroprevalência do vírus da hepatite E (anti-HEV (IgG) em pacientes com doenças hepáticas crônicas com um risco maior de desenvolvimento de cirrose hepática e morte.

Estudo transversal que ocorrerá no período de março a agosto de 2022, no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

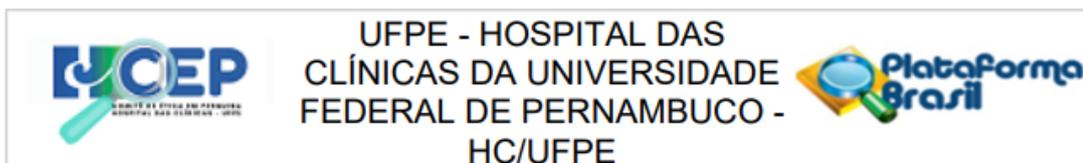
Com os Critérios de Inclusão: pacientes maiores de 18 anos, acompanhados no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE com diagnóstico de DHC, secundária às seguintes etiologias: DHGNA, doença hepática alcoólica, hepatite B e hepatite C.

E Exclusão: pacientes com diagnóstico de doenças hepáticas agudas, DHC de outras etiologias, transplantados de fígado ou rim, pessoas vivendo com HIV/AIDS ou em uso de imunossupressores.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a soroprevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite E (HEV IgG) em pacientes portadores de doença hepática crônica secundária às etiologias DHGNA, doença hepática alcoólica, hepatite B e hepatite C acompanhados no ambulatório de Hepatologia de um hospital de referência

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.324.465

em Recife e avaliar se existe associação entre HEV IgG positivo com dados demográficos, clínico-laboratoriais e ultrassonográficos.

Avaliar se existe associao entre HEV IgG positivo com idade, sexo, procedência (urbana, rural), condições sanitárias e contato com suínos;

- Avaliar se existe associao entre HEV IgG positivo com níveis de transaminases, plaquetas, índices APRI, FIB4 e velocidade da onda (m/s) por elastografia hepática por onda de cisalhamento, alterações em ultrassonografia de abdome e classificação de Child-Pugh.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos aos pacientes - Os participantes poderão sentir desconforto ao responder as perguntas da entrevista inicial. Os participantes poderão apresentar, raramente, complicações de punção venosa periférica, como hematoma, flebite, trombose, tromboflebite, infiltração, extravasamento, infecção local e espasmo venoso. Os participantes poderão sentir desconforto abdominal durante a realização da elastografia hepática e da ultrassonografia de abdome. Para evitar esses riscos, informaremos antes de cada exame, todas as etapas que serão seguidas e todos os profissionais envolvidos serão capacitados e experientes.

Benefícios aos pacientes - Os participantes terão a oportunidade de pesquisar se já entraram em contato com o vírus da hepatite E, pesquisa que não é realizada de rotina em nosso meio, devido ao alto custo do exame e a partir daí, saber se esse contato influenciou na evolução da sua doença hepática crônica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tema relevante e vai oferecer benefícios para os profissionais de saúde nos dados que sero encontrados na pesquisa e para a comunidade no diagnóstico precoce da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou pendências e lista de inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e lista de Inadequações."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.324.465

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1880022.pdf	15/03/2022 22:16:00		Aceito
Outros	carta_ao_cep.docx	15/03/2022 22:14:13	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.pdf	15/03/2022 22:09:45	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAUJO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.docx	15/03/2022 22:08:32	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAUJO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	04/03/2022 16:07:25	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAUJO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	04/03/2022 16:07:08	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAUJO	Aceito
Outros	curriculo_andrea.pdf	16/02/2022 19:04:06	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Outros	carta_anuencia_gep.pdf	27/01/2022 14:53:35	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Outros	curriculo_lilian.pdf	27/01/2022 14:48:40	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_anuencia.pdf	10/01/2022 16:25:59	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE ARAUJO	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.pdf	10/01/2022 16:19:07	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Outros	declaracao_vinculo.pdf	10/01/2022 16:18:33	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Outros	curriculo_edmundo.pdf	10/01/2022 16:17:01	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Outros	curriculo_joelma.pdf	10/01/2022 16:16:37	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/01/2022 15:23:58	LILIAN ROSE MAIA GOMES DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.324.465

RECIFE, 31 de Março de 2022

Assinado por:
Givaneide Oliveira de Andrade Luz
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

BO

BJMI - Editorial Office <em@editorialmanager.com>

Para: Você



Qua, 09/08/2023 00:2

Dear MD MAIA GOMES DE ARAÚJO,

Thank you for submitting your manuscript,
"Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Liver Disease", to Brazilian Journal of Microbiology

The submission id is: BJMI-D-23-01045
Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the journal's web site.

Your username is: lilianrose

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/bjmi/>.

With kind regards,

Journals Editorial Office BJMI
Springer