



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

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À POSITIVIDADE DO
ANTI-HEV (IgG) EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE 2016 A 2017**

LUAN ARAUJO BEZERRA

RECIFE
2018

LUAN ARAUJO BEZERRA



**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA POSITIVIDADE DO ANTI-HEV
(IgG) EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE 2016 A 2017**

Dissertação de mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco, como parte
dos requisitos para obtenção do título
de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

RECIFE

2018

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

S574b Bezerra, Luan Araújo.

Prevalência e fatores de risco da positividade do anti-HEV (IgG) em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) em serviço de referência de Pernambuco no período de 2016 a 2017 / Luan Araújo Bezerra Gerson. – Recife: o autor, 2018.

85 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em medicina tropical.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Hepatite E. 2. Fatores de risco. 3. Coinfecção HIV/HEV. 4. Prevalência. I. Coelho, Maria Rosângela Cunha Duarte (orientadora). II. Título.

616.97 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 064)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

LUAN ARAÚJO BEZERRA

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA POSITIVIDADE DO ANTI-HEV
(IgG) EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE 2016 A 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Aprovado em: 21/02/2018.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Ana Cecília Cavalcanti de Albuquerque (Examinadora Externa)
Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES)

Prof^a. Dr^a. Viviane Martha Santos de Moraes (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



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

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Ernandes Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA TROPICAL**

Maria Amélia Vieira Maciel

CORPO DOCENTE

Ana Catarina de Souza Lopes

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André Brayner dos Santos

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Marli Tenório Cordeiro

Rejane Pereira Neves

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães da Silveira

Vláudia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Virginia Maria Barros de Lorena

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por estar sempre ao meu lado em todos os momentos me dando forças e sabedoria, aos meus pais Silvania e Rosalvo pelo apoio e incentivo, minhas irmãs Luana e Tawanne pela alegria e descontração, minha avó paterna Josefa pelo investimento e credibilidade desde cedo em minha educação, a vocês meu muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelas oportunidades que me proporciona viver a cada dia, pela sabedoria e tranquilidade, por sempre me guiar no caminho certo conforme a Sua vontade.

À UFPE e a Pós-graduação em Medicina Tropical.

A CAPES e ao CNPq.

A todos do Setor da Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA/UFPE) que contribuíram para minha formação, Yan Charles, Dayvson Maurício, Melayne Rocha, Marcela Oliveira, Thaisa Lopes, Regina Athalys, Evônio Barros, em especial Juliana Prado e Viviane Moraes que desde a minha chegada ao laboratório sempre mostraram-se prestativas, gentis e solidárias.

A Roque Almeida, Rosângela Silva, Cleuma e Iane Cristina pela gentileza e prestatividade para realização da pesquisa, ao Dr. Paulo Sérgio por autorizar a realização da pesquisa no setor e aos demais integrantes do Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa pela compreensão, boa vontade e cooperação.

À Prof. Dra. Rosângela Cunha Duarte Coêlho pelo incentivo e credibilidade no desenvolvimento deste projeto, me proporcionando através de seus ensinamentos e exemplos o desejo de sempre prosseguir em frente em busca do conhecimento.

A meus pais, Silvania e Rosalvo Bezerra pelo apoio e incentivo durante cada trajetória de minha vida sempre se alegrando com minhas conquistas e me motivando a tentar novamente quando não conseguia algo desejado; as minhas irmãs Luana e Tawanne pelo carinho e paciência.

A minha professora da graduação Evelyne Solidônio pela torcida, incentivo e sempre presença nos melhores momentos da minha vida acadêmica.

Aos meus amigos, em especial Iolanda Rodrigues que sempre me motivou, apoiou e demonstrou uma alegria imensa por minhas conquistas, e a Giselle Jucá, pelo companheirismo e alegria durante todo o curso.

A vocês, muito obrigado!

“Sozinho não se chega a lugar algum”.

John Maxuel

RESUMO

A prevalência e os fatores de risco para a positividade do anti-HEV (IgG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) variam de acordo com a área geográfica estudada podendo levar a um quadro agudo, cirrose, hepatite fulminante e óbito, sendo a cronificação relatada apenas em imunossuprimidos e imunocomprometidos. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência e descrever os fatores de risco sócio-demográficos, socioeconômicos, comportamentais, clínicos e laboratoriais associados à positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA. Trata-se de um estudo analítico transversal no qual participaram PVHA acompanhadas no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de abril de 2016 a agosto de 2017. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi realizada uma entrevista com os participantes para obtenção de dados sócio-demográficos, socioeconômicos e comportamentais. As amostras foram encaminhadas ao Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA), onde foram processadas e armazenadas até a realização da sorologia. Para a detecção do anti-HEV(IgG) foram utilizados kits comerciais (RECOMWELL HEV IgG MIKROGEN[®]), seguindo as recomendações do fabricante. A prevalência do anti-HEV (IgG) em PVHA foi de 4,1% (15/366) e os fatores de risco associados na univariada foram; tempo de estudo e a prática do sexo oral-anal, porém após análise multivariada por regressão logística com valores ajustados de p, apenas as variável prática do sexo-oral anal permaneceu associada a positividade para o anti-HEV (IgG). O resultado da prevalência corrobora com classificação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), sobre níveis de endemicidade para a hepatite E, que considera países com prevalências menores de 25% como endêmicos. Na região Nordeste, este é o primeiro estudo epidemiológico, este é o primeiro estudo epidemiológico a mostrar associação da prática do sexo oral anal à positividade para o anti-HEV (IgG), em PVHA.

Palavras-chaves: hepatite E. Coinfecção HIV/HEV. Fatores de risco. Prevalência.

ABSTRACT

The prevalence and risk factors for anti-HEV (IgG) positivity in people living with HIV/aids vary according to the geographic area studied, which can lead to an acute condition, cirrhosis, fulminant hepatitis and death. chronicity reported only in immunosuppressed and immunocompromised patients. The objective of this study was to estimate the prevalence and to describe socio-economic, behavioral, clinical, and laboratory risk factors associated with anti-HEV (IgG) positivity in PLHA. This is a cross-sectional analytical study in which PLWHAs were followed at the Ambulatory of Infectious and Parasitic Diseases of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco from April 2016 to August 2017. After the signing of the free and informed consent form an interview was conducted with the participants to obtain sociodemographic, socioeconomic and behavioral data. Samples were sent to the Virology Department of the Keizo-Asami Immunopathology Laboratory (LIKA), where they were processed and stored until the serology was performed. For the detection of anti-HEV (IgG) commercial kits (RECOMWELL HEV IgG MIKROGEN ®) were used, following the manufacturer's recommendations. The prevalence of anti-HEV (IgG) in PLHA was 4.1% (15/366) and the associated risk factors in the univariate were; time of study and the practice of oral-anal sex, but after a multivariate analysis by logistic regression with adjusted values of p, only the anal sex-oral practice variable remained associated with anti-HEV (IgG) positivity. The prevalence results corroborate with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification on levels of endemicity for hepatitis E, which considers countries with prevalences below 25% as endemic. In the Northeastern region, this is the first epidemiological study, this is the first epidemiological study to show association of anal oral sex practice with anti-HEV (IgG) positivity in PLHA.

Keywords: hepatitis E. HIV/HEV coinfection. Risk factors. Prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Microfotografia do vírus da hepatite E (HEV)	Pag. 18
Figura 2	Genoma do vírus da hepatite E	Pag. 19
Figura 3	Rotas de transmissão do vírus da hepatite E (HEV) entre os hospedeiros humanos e reservatórios animais	Pag. 20
Figura 4	Distribuição geográfica dos principais genótipos do vírus da hepatite E (HEV)	Pag. 25
Figura 5	Ciclo replicativo viral na célula do hospedeiro	Pag. 26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos de prevalência do anti-HEV (IgG) em PVHA de acordo com área geográfica	Pag. 24
Tabela 2	Análise univariada dos fatores sócio-demográficos e socioeconômicos dos indivíduos infectados pelo HIV com positividade para o anti-HEV (IgG) e monoinfectado do DIP do HC/UFPE, no período de 2016 a 2017	Pag. 40
Tabela 3	Análise univariada dos fatores comportamentais dos indivíduos infectados pelo HIV com positividade para o anti-HEV (IgG) e monoinfectado do DIP do HC/UFPE, no período de 2016 a 2017	Pag. 41
Tabela 4.	Análise univariada dos fatores laboratoriais e clínicos dos indivíduos infectados pelo HIV com positividade para o anti-HEV (IgG) e monoinfectado do DIP do HC/UFPE, no período de 2016 a 2017	Pag. 42
Tabela 5	Análise multivariada da associação da positividade para o anti-HEV (IgG) em indivíduos infectados pelo Hiv com positividade para o anti-HEV (IgG) e monoinfectados.	Pag. 43

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HEV	Anticorpo contra o vírus da Hepatite E
CHE	Cronificação da hepatite E
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevencion</i>
EIA	Ensaioimunoenzimático
GRP78	Transportador celular podem estar envolvidos no transporte da partícula viral para dentro da célula
HEV	Vírus da Hepatite E
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSC70	proteína do choque térmico conjugada 70
HSP90	proteína do choque térmico 90
HSPGs	proteoglicanas de sulfato de heparano
ICTV	Comitê internacional de taxonomia Viral deriva do inglês <i>International committee on Taxonomy os Viruses</i>
IFN- α	Interferon alfa
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ORF	<i>Do inglês</i> Open Reading Frames
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
qPCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
RdRp	RNA-dependente RNA polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa
TARV	Terapia antirretroviral
TCD4	Linfócitos T CD4

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Características gerais do HEV.....	18
2.2 Epidemiologia do HEV.....	19
2.3 Epidemiologia da coinfeção HIV/HEV.....	23
2.4 Fatores de risco relacionados à positividade do Anti-HEV (IgG) em PVHA.....	24
2.5 Ciclo replicativo do HEV.....	25
2.6 Patogênese e manifestações clínicas do HEV.....	26
2.7 Diagnósticos da hepatite E.....	28
2.8 Tratamento e prevenção para hepatite E.....	29
3 OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 Desenho de estudo.....	32
4.2 População e local de estudo.....	32
4.3 Definição do espaço amostral.....	32
4.4 Critérios de inclusão.....	32
4.5 Critérios de exclusão.....	33
4.6 Definição e categorização das variáveis.....	33
4.6.1 Variável dependente.....	33
4.6.2 Variáveis independentes.....	33
4.7 Métodos de coleta e processamento dos dados.....	36
4.8 Coleta e armazenamento da amostra.....	36
4.9 Teste sorológico para o HEV.....	37
4.10 Análise dos dados.....	37
4.11 Aspectos éticos.....	37
5 RESULTADOS.....	38
5.1 Artigo.....	38
5.1 Introdução.....	38
5.2 Materiais e métodos.....	39
5.2.1 Desenho, população de estudo e coleta de dados.....	39
5.2.2 Teste sorológico para o HEV.....	39
5.2.3 Análise estatística.....	40
5.4 Resultados.....	40
5.5 Discussão.....	44
6. CONCLUSÕES	47
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERENCIAS.....	49
APENDICE A – TCLE.....	63

APENDICE B - FORMULÁRIO DA PESQUISA.....	65
APENDICE C - ARTIGO EM INGLÊS.....	68
ANEXO – COMITÊ DE ÉTICA APROVADO.....	81

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) pode levar ao desenvolvimento de falência hepática em indivíduos imunocomprometidos. No entanto, a presença de anticorpos específicos do HEV (IgG), no soro pessoas vivendo HIV/aids (PVHA) tem sido descrita com taxas que variam com a área geográfica (DEBES et al., 2016), sendo de 1,5% a 4% no Sudoeste da França (RENOU et al., 2010) à 45,3% em Gana (FIELD et al., 2013). No Brasil, apenas um estudo em PVHA realizado na cidade de São Paulo, relatou uma prevalência de 10,7% do anti-HEV (IgG) (FERREIRA et al., 2017).

Estudos sobre a infecção do HEV em PVHA mostram que pode haver um quadro agudo, cirrose, hepatite fulminante e óbito (PERON et al., 2011; CRUMCIANFLONE et al., 2012; JARDI et al. 2012). O uso inadequado da TARV pode estar associado ao aumento da carga viral do HIV, baixa contagem de linfócitos TCD4 e dificuldade para eliminação do HEV, ocasionando a cronificação (SUNEETHA et al., 2012; POUTI et al., 2012).

Fatores de risco para a positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA, ainda são pouco conhecidos. Nos países desenvolvidos foram descritos como fatores para a positividade do anti-HEV (IgG) o consumo da carne de porcos infectados, e nos países em desenvolvimento, segundo Debes et al (2016) a relação sexual oral-anal seria uma possível via da infecção. A idade pode ser um fator comum associado à infecção pelo HEV em PVHA, embora nenhum limite de idade em particular pareça definir um risco aumentado para a positividade do anti-HEV (IgG) nessa população (NG et al., 2000; MONTALVO et al., 2010; RAPICETA et al., 2013; MARTÍNEZ WASSAF et al., 2013; SHERMAN et al., 2014; POLITOU et al., 2015; DEBES et al., 2016). A baixa contagem de TCD4 em PVHA pode constituir também um fator associado à positividade do anti-HEV(IgG) (Kuniholm et al., 2015; DEBES et al, 2016).

Portanto, considerando que a hepatite E em PVHA, pode cronificar e levar a diversos agravos e manifestações extrahepáticas, objetivamos realizar a presente pesquisa com pessoas atendidas no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

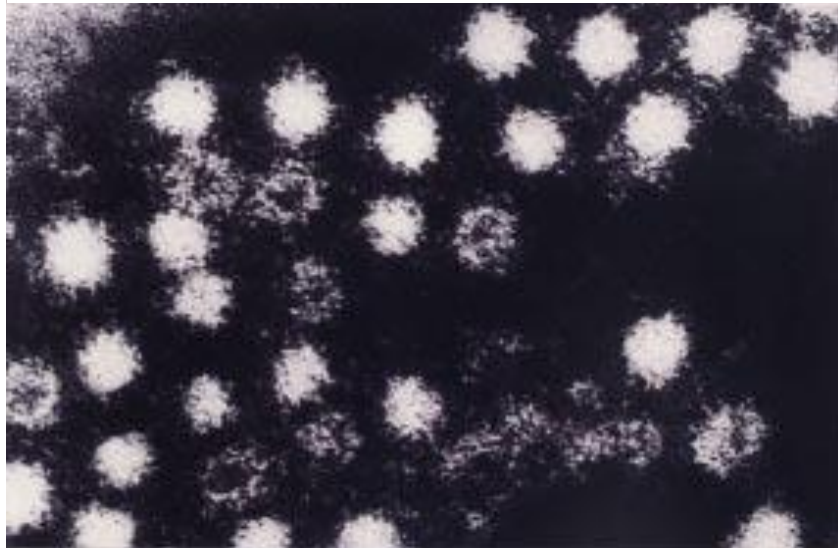
(UFPE) para estimar a prevalência e descrever os fatores de risco relacionados à positividade do anti-HEV (IgG) nessa população.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Características gerais do HEV

O HEV pertence à família *Hepeviridae*, ao gênero *Orthohepevirus*, espécie *Orthohepevirus A* com variantes do HEV de mamíferos e aviárias (ICVT, 2016, GUEERRA, et al., 2017). Possui material genético do tipo RNA, não é envelopado e as partículas medem entre 27nm e 34nm de diâmetro, apresentando partículas de simetria icosaédrica na microscopia eletrônica (Figura 1) (GUU et al., 2009; GUERRA et al. 2017).

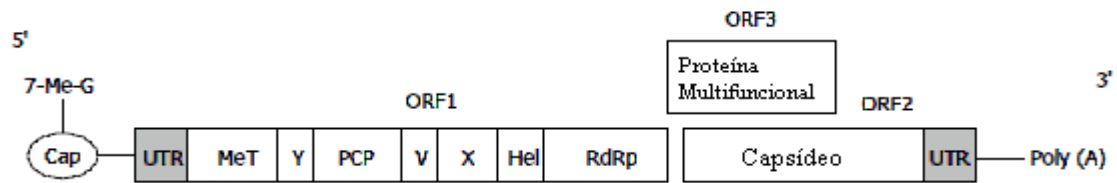
Figura 1 – Microfotografia eletrônica do vírus da hepatite E (HEV).



Fonte: Paraná et al, 2002.

O genoma do HEV (Figura 2) contém regiões curtas não-codificantes e três quadros de leitura aberta descontínua e parcialmente sobrepostos (ORF – Open Reading Frames). A ORF1 codifica uma poliproteína enzimática viral não estrutural de 1693 aminoácidos que contém meltiltransferase, protease, RNA helicase e RNA-dependente RNA polimerase. A ORF2 que codifica 660 aminoácidos e está relacionada a formação do cápsidio viral e auxiliam no processo de composição de novas partículas (MENG, 2010; HOOFNAGLE et al., 2012; KAMAR et al., 2012); e a ORF3 codifica uma pequena fosfoproteína de 114 aminoácidos associada ao citoesqueleto, onde esta região de abertura está ligada a morfogênese e patogenicidade (MENG, 2010; PARVEZ et al., 2011; KAMAR et al., 2012; OSTEMAN et al., 2012; WOO et al., 2014).

Figura 2 - Genoma do vírus da hepatite E.



Fonte: Adaptado de LEE et al., 2015.

O HEV possui oito genótipos que variam de 1 a 8. Em humanos, os surtos são geralmente causados pelos genótipos 1 e 2. Os genótipos 3 e 4 são considerados causas de infecções endêmicas com potencial zoonótico, já que são isolados não só em humanos, mas também em mamíferos de diferentes espécies, além disso, os genótipos 5 e 6 foram isolados apenas em javalis no Japão e os genótipos 7 e 8, foram isolados apenas em camelos e Dromedários na região de Dubai (VAN DER POEL et al., 2001; JEMERSIC et al., 2010; DALTON et al., 2011; STEYER et al., 2011; KAMAR et al., 2012; DALTON et al., 2014; LAGLER et al., 2014; PASSOS-CASTILHO et al., 2016; GUERRA et al., 2017).

2.2 Epidemiologia do vírus da hepatite E (HEV)

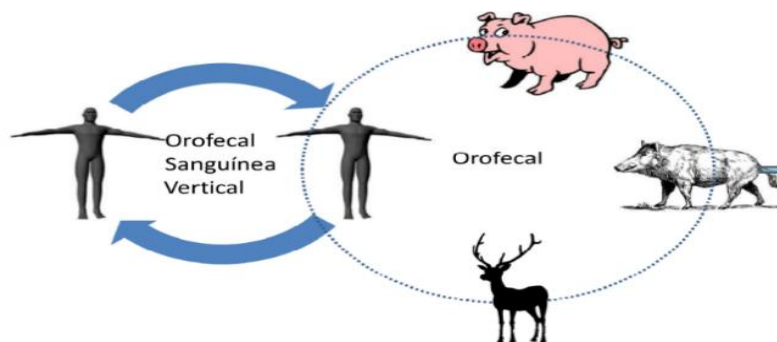
Em Nova Deli (Índia) ocorreu a primeira grande epidemia da hepatite E entre 1955 e 1956, devido a um incidente com contaminação da água potável por esgoto, afetando 35 mil pessoas, suspeitando-se como causador da situação o vírus da hepatite A. Os pesquisadores da época através da análise sorológica dos indivíduos contaminados descartaram a hipótese desse vírus ser o causador da epidemia e consideraram o surgimento de um novo agente infeccioso (PURCELL, 1993). Até o ano de 1988, este tipo de hepatite era chamado de hepatite não A e não B de transmissão entérica, mas neste ano com o auxílio da microscopia eletrônica, o vírus foi identificado e chamado de hepatite E (HEV) (ORTEGA et al., 2004). A doença foi classificada inicialmente como endêmica ou epidêmica na África, Ásia e México (PURCELL & EMERSON, 2001). Além do primeiro surto em Nova

Deli, em 2014 foram relatados outros surtos na China, Índia, Somália e Uganda, incluindo também o Nepal, com 10 mil casos (SHRESTHA et al., 2014), após fortes chuvas e inundações, que permitiram a contaminação de excrementos humanos em fontes de água consumidas pela população, além de outros fatores como falta de saneamento básico e infraestrutura (AGGARWAL et al., 2013, SHRESTHA et al., 2014).

Ao longo dos anos, diferentes espécies animais foram descritas como possíveis reservatórios do HEV, sendo considerado atualmente como único dentre os vírus causadores de hepatite, com transmissão zoonótica além de entérica, podendo haver com menos frequência, transmissão via parenteral e vertical. Segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), dos 20 milhões de casos mundiais registrados de hepatite E, 56.000 estão relacionados ao óbito por complicações da doença (KHUROO et al, 2004; PATRA et al, 2007; MENG, 2013; PAULA et al., 2015).

A principal via de transmissão da hepatite E é fecal oral (Figura 3), através da ingestão de água e alimentos contaminados. Os indivíduos que eliminam entericamente, o vírus durante a fase aguda da doença apresentando sintomas ou não, são os que mais contribuem para a manutenção do vírus no ambiente. No entanto, a quantidade de vírus excretada pode chegar a 10^8 partículas virais por miligrama de fezes (TEO, 2007).

Figura 3 - Rotas de transmissão do vírus da hepatite E (HEV) entre hospedeiros humano e reservatórios animais.



Fonte: Adaptado de Santos et al. 2013

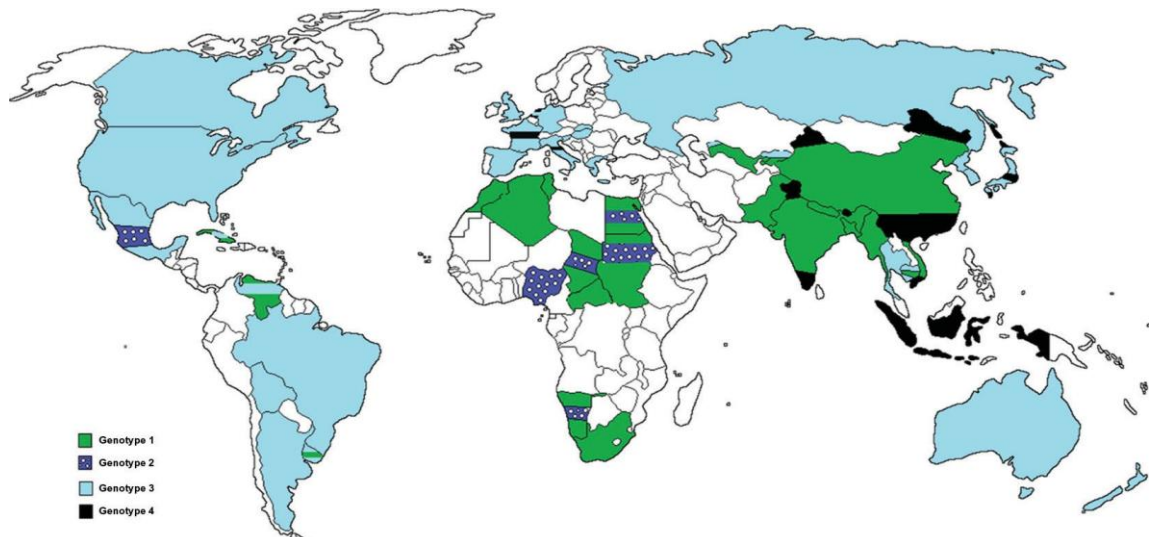
A transmissão vertical não é comum, no entanto, um estudo analisou oito crianças nascidas de mães com hepatite E, destas cinco tiveram positividade para o

HEV (KHUROO et al., 1995). A transmissão por contato direto tem menor frequência e sua prevalência, mesmo em área endêmica varia entre 7,8% e 45% (JACOBSEN et al., 2010; KUMAR et al., 2013; SANTOS et al., 2013).

A transmissão via parental é baixa tendo em vista o curto período de viremia, mas foi apontada como possível fator de risco associado a um surto nosocomial no Paquistão (SIDDIQUI et al., 2005; PATRA et al., 2007). Há ocorrência de transmissão em doadores de sangue com infecção subclínica, em áreas endêmicas (KHUROO et al., 2004).

Os seres humanos podem ser infectados com todos os oito tipos de genótipos sendo comum nos países em desenvolvimento como, África, Ásia, Oriente Médio (Figura 4) (KAMAR et al., 2012; GUERRA et al., 2017). Nos países desenvolvidos, notificou-se a presença dos genótipos 1 e 2 em pessoas que haviam viajado para áreas de alta endemicidade, onde a contaminação pode ocorrer pela injeção de agulha contaminada (LEE et al., 2015).

Figura 4 - Distribuição geográfica dos principais genótipos do vírus da hepatite E (HEV).



Fonte: Paula et al., (2015).

A infecção pelo HEV ocasionada pelos genótipos 3 e 4 (zoonóticos) é autóctone em diversos países industrializados, sendo os surtos relacionados ao consumo de carne mal cozida contaminada na Europa, América do Norte, Japão e Nova Zelândia (MANSUY et al., 2004; WICHMANN et al., 2008; DALTON et al., 2007; TSANG et al., 2000). Esses genótipos são encontrados em espécies de animais como o porco, javali, e marisco, também relatados em humanos (KACI et al., 2008; GOENS et al., 2004; SAID et al., 2009). Especificamente, HEV genótipo 3 é de transmissão zoonótica nos países desenvolvidos a partir de relatórios de criadores de porcos, de indivíduos que entraram em contato próximo com reservatório animal e que consumiram carne ou produtos brutos desses animais. Além disso, a infecção com o genótipo 4 pode ser detectado em ambos (humanos e suínos) no Leste da Ásia e da Europa (ZHANG et al., 2008; HAKZE-VAN et al., 2011). Nos imunossuprimidos (transplantados) e imunocomprometidos (PVHA) o genótipo 3 é responsável por causar infecção crônica, especialmente aqueles que realizam transplante de órgãos e indivíduos que convivem com HIV/aids (CRUM-CIAFLONE et al., 2012; GREWAL et al., 2014; DEBES et al., 2016). Recentemente os genótipos 5 e 6 foram isolados apenas em javalis no Japão e o genótipo 7 e 8, foi isolado apenas em camelos e dromedários na região de Dubai (PASSOS-CASTILHO et al., 2016; GUERRA et al., 2017).

A soroprevalência do anti-HEV (IgG) nos países em desenvolvimento pode atingir 70%, sendo associada ao contato frequente com reservatórios de animais, residir em áreas endêmicas, ser do sexo masculino, consumir fígado ou carne de animais infectados (STOSZEK et al., 2006; MENG et al., 2002; WITHERS et al., 2002).

Na América do sul, o primeiro caso de infecção por hepatite E foi registrado na Venezuela. A diversidade de metodologias utilizadas para critérios de amostragem é refletida nas diferentes prevalências observadas nos estudos, sendo em populações rurais de 1% a 10%. O HEV foi detectado em outros países da América do Sul como Uruguai, Brasil, Argentina e Chile. A Argentina teve casos importados com detecção do genótipo 1, mas nos outros países os casos foram autóctones associando-os a infecção pelo genótipo 3 (MONTALVO et al., 2008; LOPES DOS SANTOS et al., 2013).

No Brasil, os três primeiros casos de hepatite E foram descritos em Salvador/BA. No Mato Grosso, no ano de 1995, foram descritos casos em mineiros

que residiam em acampamentos, onde o local possuía condições de saneamento básico precárias e na Amazônia foram descritos os primeiros casos agudos de hepatite E em 1997 (PANG et al., 1995; PARANÁ et al., 1995; SOUTO et al., 1997).

No Rio de Janeiro, um estudo retrospectivo em diferentes populações ou grupos de risco mostrou as seguintes soroprevalências: 2,1% em pacientes com hepatite aguda não B não C; 4,3% em doadores de sangue; 6,2% em indivíduos em hemodiálise crônica; 1% em mulheres grávidas e 11,8% em usuários de drogas injetáveis (TRINTA et al., 2001).

Em São Paulo, um estudo relatou a soroprevalência do HEV de 9,8%, em doadores de sangue e sendo relacionada ao consumo de carne de porco contaminada (PASSOS-CASTILHO et al., 2017). Em Goiânia/GO, a prevalência do anti-HEV (IgG) foi de 5,3%, onde o baixo nível educacional inicialmente foi relacionado a infecção pelo HEV, mas após a análise multivariada, esta associação foi desconsiderada (FREITAS et al., 2016). Além disso, no Sul do país, na região do Vale do Itajaí em Porto Alegre, foi encontrada uma prevalência de 10% em doadores de sangue, sendo como possível causa de transmissão do vírus o consumo de carne de porco (PASSOS-CASTILHO et al., 2016b).

2.3 Epidemiologia da coinfeção HIV/HEV

A infecção pelo HEV é uma infecção emergente nos países desenvolvidos e pode causar infecção crônica e cirrose em indivíduos imunocomprometidos, incluindo PVHA. A coinfeção HIV/HEV ainda é pouco conhecida, mas há alguns trabalhos que demonstram a presença do anti-HEV (IgG) em PVHA (KEANE et al., 2012). Na França e no Reino Unido, no ano de 2009, foi documentada a cronicidade da hepatite E em dois indivíduos infectados pelo HIV com cirrose estabelecida, sendo este quadro pouco frequente (COLSON et al., 2009; DALTON et al., 2009).

Estudos realizados sobre a coinfeção HIV/HEV têm demonstrado a presença da IgM e IgG anti-HEV as quais variam com a área geográfica estudada (DEBES et al., 2016). Ao considerar a presença de IgG, as taxas variam de 1 a 45%, a depender da sensibilidade e especificidade dos testes de diagnóstico (PINEDA et al., 2014; MERCHANTE et al., 2015; RIVERO-JUAREZ et al., 2015; BRADLEY STEWART et al., 2015). Em relação à detecção do anti-HEV(IgM), alguns estudos

relatam resultados positivos que indicam infecções recentes ou agudas (DEBES et al, 2016).

A tabela 1 descreve as prevalências do anti-HEV (IgG) em PVHA conforme a área geográfica. Em países desenvolvidos como França (RENOU et al., 2010) varia de 1,5% a 11,2% e em país em desenvolvimento, como Gana foi encontrada uma prevalência de 45,3% (FIELD et al., 2013).

Tabela 1. Estudos de prevalência do anti-HEV (IgG) em PVHA de acordo com a área geográfica

Área geográfica	Soroprevalência(IgG)	Estudos
Alemanha	5%	Pisceet al., (2010)
Brasil	10,7%	Ferreira et al., (2018)
Camarões	14,2%	Field et al., (2013)
Croácia	16,9%	Dakovic Rode et al., (2014)
Dinamarca	13 a 30%	Dalton et al. (2008)
Espanha	10,4%	Mateos-Lindemann et al., (2014)
Estados Unidos	4%	Crum-Cianflone et al., (2012)
Gana	45,3%	Field et al., (2013)
Grécia	7,3%	Politou et al., (2015)
Inglaterra	13%	Mansuy et al., (2011)
Norte da França	1,5% a 4%	Renou et al.,(2010)
Sudoeste da França	3% a 11,2%	Kaba et al., (2011)
Suíça	2,6%	Kenfak-Foguena et al., (2011)

2.4 Fatores de risco relacionados à positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA

Estudos realizados consideraram alguns fatores de risco relacionados à infecção pelo HEV em PVHA, como o de Joulaei et al. (2015) os quais relataram o risco de aquisição da infecção pelo HEV, através da relação sexual oral-anal entre indivíduos HIV positivos.

Kuniholm et al. (2016) relatam em seu estudo que o contato direto com porcos, javalis e veados ou o consumo da carne desses animais, e a realização

transusão de sangue são fatores de risco para a positividade do anti-HEV em PVHA.

Pesquisas têm mostrado que o aumento da idade pode ser um fator comum associado à positividade do anti-HEV, embora não tenha sido especificado nenhum limite de idade que defina um risco aumentado para a aquisição da infecção pelo HEV nessa população (NG et al., 2000; MONTALVO VILLALBA et al., 2010; RAPICETA et al., 2013; MARTÍNEZ WASSAF et al., 2013; SHERMAN et al., 2014; POLITOU et al., 2015; DEBES et al., 2016).

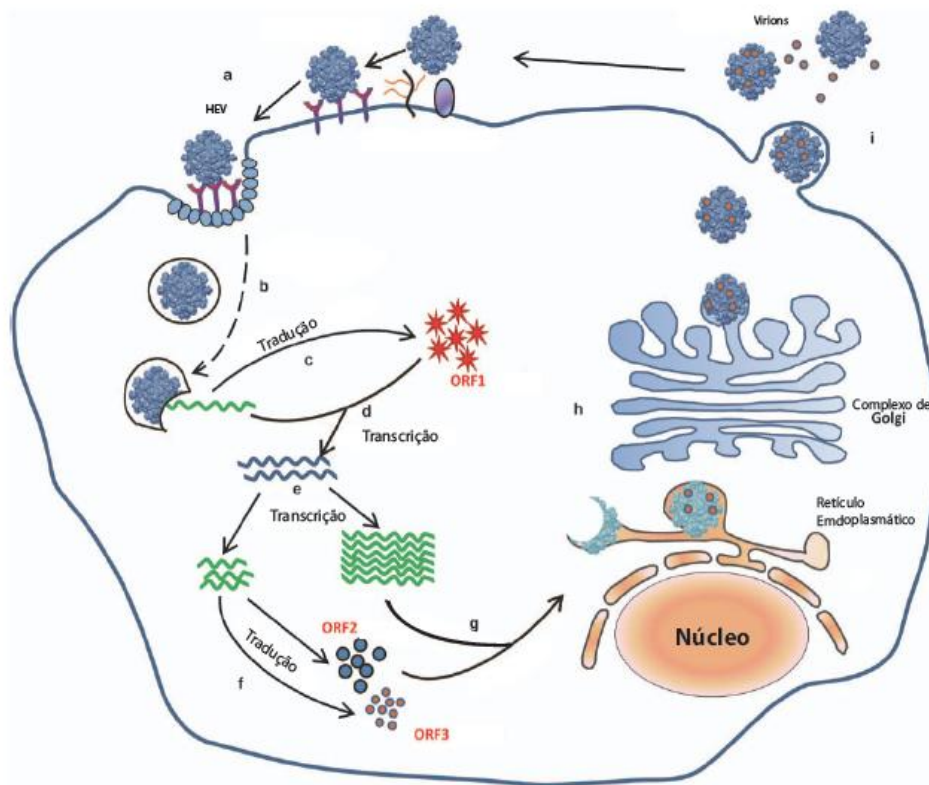
A baixa contagem de TCD4 em PVHA é um fator associado à positividade do anti-HEV, pois a cronicidade tem sido associada a contagem de TCD4 < 200 células/mm³ (DEBES et al., 2016).

No Brasil, o único estudo realizado na cidade de São Paulo em PHVA não encontrou nenhuma associação com os fatores de risco analisados como sexo, idade, terapia antirretroviral, carga viral do HIV e contagem de TCD4 (FERREIRA et al., 2018). Assim, percebe-se que não há fatores de risco bem definidos associados à infecção pelo HEV, havendo a necessidade de mais estudos em diferentes regiões que possam identificá-los.

2.5 Ciclo de replicação do HEV

No processo de replicação viral (figura 5), o vírus se adere à superfície da célula-alvo através das HSPGs (proteoglicanas de sulfato de heparano), HSC70 (proteína do choque térmico conjugada 70) ou outro receptor celular de ligação, e em seguida, penetra na célula por um receptor ainda desconhecido. A proteína do choque térmico 90 (HSP90) e o transportador celular (GRP78) podem estar envolvidos no transporte da partícula viral para dentro da célula (ZHOU & EMERSON, 2006; KALIA et al., 2009; ZHENG et al., 2010; YU et al., 2011).

Figura 5 - Ciclo replicativo do HEV na célula do hospedeiro.



Fonte: Adaptado de Paula et al.; 2015

Após a penetração na célula, o capsídeo é rompido e o RNA é liberado no citoplasma, mas este mecanismo ainda é desconhecido. Parte do material genético é então traduzido para produção da poliproteína não estrutural codificada pela ORF1, que é a região genômica envolvida no processo de replicação viral. A região ORF2 é responsável pela formação do capsídeo viral e montagem de novas partículas (SURJIT et al., 2004). A proteína da ORF3 facilitará o transporte das novas partículas virais, que são posteriormente liberados a partir das células infectadas (EMERSON et al., 2010; NAGASHIMA et al., 2011).

2.6 Patogênese e manifestações clínicas do HEV

A infecção pelo HEV pode desenvolver desde quadros assintomáticos até hepatite fulminante (AGGARWAL, 2011). Através da ingestão de água e alimentos contaminados, o vírus penetra no hospedeiro pela via oral-fecal chegando até o sítio primário de replicação, o trato gastrointestinal. Não está bem claro como o vírus

atinge o fígado, mas acredita-se que o mesmo chegue até o órgão através da veia porta. Chegando aos hepatócitos, o vírus replica-se no citoplasma e é liberado na bile e no sangue por mecanismo ainda desconhecido. O período de incubação varia de 15 a 60 dias com média de 40 dias. Após a infecção, o pico de elevação das enzimas hepáticas como bilirrubina, alanina aminotransferase e aspartase aminotransferase ocorre entre 7 e 8 semanas na fase aguda da doença, normalizando em um período de 3 a 4 meses (PAULA et al., 2015; SANTOS et al., 2015).

A detecção dos anticorpos IgM anti-HEV pode ser realizada durante o período da fase aguda da doença. Os anticorpos IgG anti-HEV são identificados de 30 a 40 dias até a 14 anos, mas em cerca de 50% dos indivíduos podem ter a detecção por até 30 anos (KHUROO, 2011).

Os sintomas são observados após o período de incubação do HEV que dura de 2 a 8 semanas em cerca de 20% dos casos, podendo incluir uma fase prodrômica com dor abdominal, febre, náuseas, anorexia, hepatomegalia, vômito e fraqueza, com posteriores sinais clássicos como colúria, icterícia e acolia fecal. A icterícia ocorre em cerca de 40% dos casos em países em desenvolvimento e 75% em países desenvolvidos. O período de sintomas e icterícia pode durar de dias a semanas. Embora a hepatite E seja uma doença aguda, há descrição de casos crônicos em transplantados, infectados pelo HIV, pessoas com leucemia e linfoma (PAULA et al., 2015).

A infecção pode ser subclínica quando o indivíduo é exposto a pequenos inóculos do vírus, permanecendo assim não identificado. No entanto, esse tipo de infecção pode induzir imunidade parcial, com viremia e eliminação do vírus nas fezes (PUJOL et al., 1994; KHUDYAKOV, KAMILI et al., 2011; BENDALL et al., 2010).

Relatos de casos de cronicidade da hepatite E são quase exclusivamente envolvendo infecções com o genótipo 3, embora um caso relacionado tenha sido relatado em uma criança como causado pelo genótipo 4 (WHO, 2010; GENG et al., 2014). Manifestações extra-hepáticas podem ocorrer na fase crônica da doença, onde complicações neurológicas são os mais comuns. Em um estudo de 126 pacientes com hepatite E aguda e crônica, 5,5% apresentaram manifestações neurológicas sendo descritas sinais piramidais bilaterais, ataxia, miopatia proximal,

encefalite, disfunção cognitiva, polineuropatia desmielinizante periférica, neuropatia sensorial da dor periférica, Síndrome de Guillain-Barré e meningoencefalite (MURALI et al., 2015; GUERRA et al., 2017).

Em quatro pacientes com hepatite E crônica, o RNA do HEV foi detectado no líquido cefalorraquidiano, onde na clonagem do material genético encontrado no líquido, eles notaram a compartimentação de uma "quasi-espécie", sugerindo que a lesão neurológica nesses casos possam estar associados a variantes neurotrópicas emergentes. Além de manifestações neurológicas, também foram relatadas outras manifestações extra-hepáticas como manifestações renais: glomerulonefrite membranoproliferativa e crioglobulinemia; reumatológicas: mialgia e artralgia; pancreáticas: pancreatite aguda; e hematológicas: trombocitopenia e anemia aplástica (KAMAR et al., 2011; KAMAR et al., 2014; FUJIWARA et al., 2014; MURALI et al., 2015; GUERRA et al., 2017).

2.7 Diagnósticos para hepatite E

Não existe um padrão ouro para o diagnóstico da hepatite E, ele é baseado na detecção de anticorpos específicos (IgM e IgG). Os ensaios imunoenzimáticos (EIA) inicialmente foram padronizados para diagnóstico de infecção aguda (IgM) em regiões endêmicas, responsáveis por grande parte dos casos de hepatite aguda esporádica, tanto em crianças quanto em adultos. Nessas áreas, a pesquisa da IgM em pacientes com quadro de hepatite faz parte da linha de frente no diagnóstico. No entanto, questiona-se a utilização destes testes em estudos de soroprevalência fora das áreas endêmicas, pois o anti-HEV tem sido detectado em todos os países, mesmo os desenvolvidos com ótimas condições sanitárias e também em locais onde não existe evidência de infecção aguda pelo HEV (DALTON et al., 2008; SANTOS et al., 2013).

Os casos de infecção fora das áreas endêmicas devem ser considerados se o indivíduo apresentar histórico de viagem recente para áreas endêmicas, não havendo essa possibilidade, a investigação deve ser feita somente após a exclusão de outras causas mais comuns associadas com a hepatite e a colestase (ECHEVARRIA et al., 2011). Algumas hipóteses são consideradas para interpretar a soropositividade para anti-HEV em áreas não endêmicas como a infecção subclínica e/ou anictérica, a reatividade cruzada com outros agentes, um resultado falso

positivo do teste ou uma combinação de todos estes fatores. Investiga-se também a relação desta soropositividade com exposição ao vírus em suínos (HEV SUÍNO) que está intimamente relacionado com o vírus que circula em populações humanas. Estudos em doadores de sangue de regiões não-endêmicas para infecção pelo HEV mostraram prevalência de anti-HEV de 1 a 20%, a qual é alta se comparada com a baixa quantidade de casos associados ao HEV nestas regiões (SANTOS et al., 2013; MAST et al., 1997).

A amplificação do genoma do HEV (RNA) pode ser utilizada como diagnóstico para identificar casos agudos. Com a utilização da reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa (RT-PCR) e quantitativa (qPCR) é possível detectar o RNA viral em amostras de soro, plasma ou amostras fecais (PAULA et al, 2015).

2.8 Tratamento e prevenção para hepatite E

A terapia antiviral para hepatite E crônica (CHE) consiste em monoterapia com IFN- α ou ribavirina ou uma combinação destes medicamentos. O período do tratamento recomendado é geralmente 2 a 3 meses (KAMAR et al., 2010; MALLET et al., 2010; KAMAR et al., 2010; SUNEETHA et al., 2012; DE NIET et al., 2012; SUNEETHA et al., 2012). A utilização da ribavirina, o análogo de nucleosídeo, por um curto período mostrou bons resultados para recuperação completa do indivíduo, evitando a necessidade da realização de transplante (PÉRON et al, 2011).

Em pacientes com HIV e infecção crônica pelo HEV, a utilização regular do tratamento com antirretrovirais aumenta o número T CD4, contribuindo para o tratamento da hepatite E crônica (PUOTI et al., 2012).

Como estratégia de profilaxia para hepatite E, foram produzidas duas vacinas baseadas no genótipo 1 do HEV: a primeira desenvolvida pela GlaxoSmithKline (Brentford, UK) e o Instituto de Pesquisas do Exército Walter Reed (Washington, DC, USA), que foi testada no Nepal demonstrando boa eficácia e segurança após a administração de 3 doses, mas sua produção foi suspensa por falta de verbas e interesse comercial (SHRESTHA et al, 2007). A segunda foi produzida na China em 2012 e tem se mostrado eficaz. Porém, existem questionamentos a respeito da imunidade, pois estudos realizados demonstraram que nem os anticorpos induzidos

pelas vacinas nem os adquiridos por infecção passada, fornecem imunidade duradoura. Ainda não é claro se a vacina também protege contra o genótipo tipo 3 mais presente na Europa, onde a vacina ainda não está disponível ou se a mesma também protege pacientes imunossuprimidos (ZHU et al., 2010; ZHANG et al., 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a soroprevalência e descrever os fatores de risco associados à positividade do anti-HEV (IgG) em pessoas vivendo com HIV/aids(PVHA), acompanhadas no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de abril de 2016 a agosto de 2017.

3.2 Objetivos específicos

Em PVHA

- Estimar a prevalência do anti-HEV (IgG) ;
- Caracterizar a população estudada;
- Verificar associação entre a positividade do anti-HEV (IgG) com as variáveis sócio demográficas, socioeconômicas, comportamentais, laboratoriais e clínicos;
- Descrever os fatores de risco associados à positividade do anti-HEV (IgG) ;

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo analítico transversal para estimar a soroprevalência e descrever os fatores de risco associados à positividade do anti-HEV (IgG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).

4.2 População e local de estudo

A população foi constituída por PVHA acompanhadas no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de abril de 2016 a agosto de 2017.

4.3 Definição do espaço amostral

O cálculo da amostra baseou-se na soroprevalência do HEV em PVHA de 2,6% descrita no estudo de Kenfak-Foguena et al., (2011) realizado na Suíça, utilizando o programa epi-info versão 7, assumindo erro alfa de 5% (0,05) para um intervalo de confiança de 95%, obtendo-se um número amostral de 279.

4.4 Critérios de inclusão

Pacientes em acompanhamento ambulatorial no HC-UFPE que é um serviço de referência, com diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV, estabelecido de acordo com a portaria nº 151 de 14 de outubro de 2009.

4.5 Critérios de exclusão

Pessoas que residem há menos de cinco anos no estado de Pernambuco devido a essa informação poder afetar epidemiologicamente nossa pesquisa, e que estivessem internados pela dificuldade em coletar e obtenção de informações importantes para nossa pesquisa.

4.6 Definição e categorização das variáveis

4.6.1 Variável dependente

Soropositividade para o HEV: definida pela presença do anti-HEV (IgG) através do ELISA, sendo categorizada como variável qualitativa nominal (1. Reagente / 2. Não reagente).

4.6.2 Variáveis Independentes

VARIÁVEIS SÓCIODEMOGRÁFICAS		
VARIÁVEL	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	CATEGORIZAÇÃO
Sexo	Sexo biológico. Variável nominal dicotômica (masculino/ feminino).	1. Masculino 2. Feminino
Média de Idade	Média da idade informada pela população estudada. Variável contínua quantitativa.	-
Idade	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data de realização da coleta sanguínea. Variável qualitativa ordinal.	1. 18 – 50 2. > 50
Etnia	Características declaradas pelas pessoas. Variável qualitativa nominal.	1. Branca 2. Preta 3. Parda 4. Amarela

		5. Indígena
Anos de estudo	Período estabelecido em função do maior nível de ensino formal que o indivíduo declarou ter concluído, sendo referida durante aplicação do questionário. Variável qualitativa ordinal.	1. 0 2. 1 – 8 3. 9 – 12 4. > 13
Estado civil	Existência e condições da existência do indivíduo perante a lei civil, sendo referida durante aplicação do questionário. Variável qualitativa nominal.	1. Solteiro 2. Casado 3. Divorciado 4. União estável 5. Viúvo
Água encanada	Possui água encanada em sua residência. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Outras fontes de água	Busca por outras fontes de água alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Poços 2. Rios 3. Apenas água encanada

VARIÁVEIS COMPORTAMENTAIS

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	CATEGORIZAÇÃO
Sexo oral-anal	Praticou sexo oral-anal alguma vez. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Frequência da prática do sexo oral anal		1. 0 (Sem frequência) 2. Ocasionalmente 3. Na maioria das vezes 4. Sempre
Sexo com pessoas do mesmo sexo	Relação sexual com parceiro do mesmo sexo. Variável qualitativa nominal.	5. Sim 6. Não
Transfusão de Sangue	Realizou transfusão sanguínea alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Orientação sexual	Caracteriza a atração que um indivíduo sente por outro. Variável qualitativa nominal.	1. Homossexual 2. Bissexual

		3. Heterossexual
Uso de drogas injetáveis	Alguma vez usou drogas injetáveis. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Consumo de carne porco	Alguma vez já comeu ou come carne de porco durante a vida, Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Contato direto com porcos.	Tem ou teve contato direto com porcos. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Viagem para fora do país	Alguma vez na vida já viajou para fora do país. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não

VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	CATEGORIZAÇÃO
Primeira contagem de TCD4	Contagem dos linfócitos T CD4+ realizada no início do acompanhamento referida no prontuário do paciente. nominal expressa em células/mm3. Variável qualitativa	1. ≥ 200 2. <200
Última contagem de TCD4	Última contagem dos linfócitos T CD4+ do paciente realizada no período máximo de três meses anteriores a data da última coleta da amostra sanguínea, sendo referida no prontuário do paciente. Variável qualitativa nominal expressa em células/mm3.	1. ≥ 200 2. <200
Primeira carga viral do HIV	Primeira quantificação do HIV-RNA realizada no início do acompanhamento referida no prontuário do paciente. Variável qualitativa nominal expressa cópias/mL.	1. >150.000 2. ≤ 150.000
Última Carga viral do HIV	Última quantificação do HIV-RNA no soro do paciente realizada no período máximo de três meses anteriores a data da última coleta da amostra sanguínea, sendo referida no prontuário do paciente. Variável numérica contínua expressa	1. Detectável 2. Indetectável

	em cópias/mL.	
Tempo de diagnóstico do HIV	Mediana do tempo de infecção pelo HIV expressa em meses. Variável quantitativa ordinal.	-
Uso da TARV	Utilização regular do tratamento com os antirretrovirais. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Tempo de TARV	Mediana do tempo de TARV expressa em meses. Variável numérica continua.	-

4.7 Métodos de coleta e processamento dos dados

A seleção dos pacientes foi realizada por demanda espontânea e cada paciente que aceitou participar da pesquisa assinou um termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) para maiores de 18 anos, juntamente com duas testemunhas, em duas vias de igual teor (sendo uma para o paciente e outra para o pesquisador) (apêndice A). Os dados de cada paciente foram coletados através de uma entrevista por meio de um formulário (apêndice B) especialmente elaborado para a pesquisa, a fim de obter dados sociodemográficos, socioeconômicos, comportamentais, clínicos e laboratoriais, e relacioná-los a positividade do anti-HEV (IgG). O prontuário de cada paciente foi consultado para obter dados referentes aos fatores clínicos e laboratoriais.

4.8 Coleta e armazenamento das amostras

Foram coletados por punção venosa 5mL de sangue periférico por seringa a vácuo em dois tubos com anticoagulante (K3-EDTA). Após a coleta, as amostras sanguíneas foram encaminhadas ao Setor da Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA) localizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) para processamento, as amostras foram aliquotadas em microtubos devidamente identificados e acondicionados a -20°C até a realização dos testes sorológicos.

4.9 Teste sorológico para o HEV

A detecção do anti-HEV (IgG) foi realizada por método ELISA utilizando kits comerciais (RECOMWELL HEV IgG MIKROGEN[®]), seguindo as instruções do fabricante e os resultados expressos em reagentes e não reagentes. O teste utiliza proteínas virais recombinantes da ORF2 do HEV (genótipos 1 e 3) que são fixadas no fundo da placa de microtitulação. Quanto à sensibilidade e especificidade diagnóstica, o teste apresenta 98,9% e 97,8%, respectivamente.

4.10 Detecção molecular do HEV

O RNA viral foi extraído de 200µL de soro usando o Relia Prep[™] Kit de Purificação de Ácido Nucleico (Promega) seguindo as instruções do fabricante. Para o diagnóstico molecular de HEV, utilizamos um conjunto de primers previamente desenhados (Meng et al 1997, Huang et al 2002). Assim, os primers 3156, 3157, 3158 e 3159 amplificam 730 pb (1ª volta) e 347 pb (2ª volta) respectivamente, da região ORF2. RT-PCR foi realizado utilizando o sistema de One-Step Super Script[™] III com Platinum[™] Taq DNA Polymerase (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante.

4.11 Análise dos dados

Para a associação da positividade do anti-HEV (IgG) e fatores de risco foi realizada pelo cálculo do *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança (95% IC) e *p-values*. A medida de significância foi determinada pelo *CHI square* (χ^2) e *Fisher exact test*. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Os programas utilizados foram Epi Info version 7.0 e Graph Pad Prism (version 6.0).

As variáveis que apresentaram associação com o desfecho após a análise univariada, com valor de $p < 0,25$, foram selecionadas para compor o modelo da análise multivariada, nos quais os modelos logísticos foram ajustados. Após a análise, permaneceram associadas às variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$.

4.12 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFPE, sob o número de protocolo 2.019.487e CAE 65623017.0.0000.5208 (anexo B).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À POSITIVIDADE PARA O ANTI-HEV (IgG) EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids

5.2 INTRODUÇÃO

A prevalência do anti-HEV (IgG) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) tem sido pouco relatada, variando de acordo com a área geográfica, chegando de 1,4% no sudeste da França (RENOU et al., 2010) até 45,3% na África (FIELD et al 2013). No Brasil, foi realizado apenas um estudo em PVHA, na cidade de São Paulo, com prevalência de 10,7% do anti-HEV (IgG), onde mesmo obtendo-se prevalência de 1,4% do anti-HEV (IgM), não foi identificado o RNA viral (FERREIRA et al., 2017).

A infecção pelo HEV em PVHA pode levar a um quadro agudo e progredir para cirrose, hepatite fulminante e óbito (PERON et al., 2011; CRUM-CIANFLONE et al., 2012; JARDI et al. 2012; DEBES et al., 2016). No entanto, o uso inadequado da TARV pode levar ao aumento da carga viral do HIV, à baixa contagem de TCD4, dificuldade para eliminação do HEV levando a cronificação (SUNEETHA et al., 2012; POUTI et al., 2012; FIELD et al. 2013).

Em relação aos fatores de risco associados a positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA, nos países desenvolvidos foram descritos como fatores de risco para o HEV, consumo da carne de porcos e/ou galinhas infectados (Vital et al. 2005), e nos países em desenvolvimento a relação sexual anal (oral-anal) seria uma possível via da infecção em PVHA (JOULAEI et al. 2015; DEBES et al. 2016). Nestas pessoas nenhum limite de idade parece definir risco aumentado para a aquisição da infecção (NG et al., 2000; MONTALVO VILLALBA et al., 2010; RAPICETA et al., 2013; MARTÍNEZ WASSAF et al., 2013; SHERMAN et al., 2014; POLITOU et al., 2015;

DEBES et al., 2016). A baixa contagem de TCD4 também é fator associado a infecção pelo HEV em PVHA (KUNIHOLM et al., 2015; DEBES et al., 2016). E em pessoas sem o HIV outros fatores foram associados, como a ingestão de água contaminada em mineiros da bacia amazônica (SANTOS et al., 2013) e em pacientes com esquistossomose com precárias condições socioeconômicas (PASSOS-CASTILHO et al., 2016).

Considerando que a infecção pelo HEV em PVHA pode cronificar e levar ao desenvolvimento de agravos hepáticos e extra hepáticos, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de estimar a soroprevalência e descrever os fatores de risco associados à infecção pelo HEV em PVHA.

5.3 MATERIAIS E MÉTODOS

5.3.1 Desenho, população de estudo e coleta da amostra

Trata-se de um estudo analítico transversal com 366 indivíduos acompanhados no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (DIP-HC-UFPE), que foram convidados a participar da pesquisa por meio de demanda espontânea. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos foram submetidos à entrevista para a coleta dos dados sócio-demográficos, socioeconômicos, comportamentais, laboratoriais e clínicos, em seguida foram coletados por punção venosa 5mL de sangue periférico por vácuo em dois tubos com anticoagulante (K3-EDTA). Após a coleta, as amostras sanguíneas foram encaminhadas ao Setor da Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA) localizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) para processamento, as amostras foram aliquotadas em microtubos devidamente identificados e acondicionados a -20°C até a realização dos testes sorológicos.

5.3.2 Teste sorológico para o HEV

A detecção do anti-HEV(IgG) foi realizada por método ELISA utilizando kits comerciais (RECOMWELL HEV IgG MIKROGEN®), seguindo as instruções do

fabricante e os resultados expressos em reagentes e não reagentes. O teste utiliza proteínas recombinantes virais da ORF2 que são fixadas no fundo da placa para identificação de anticorpos presentes no soro do paciente.

5.3.3 Detecção molecular do HEV

O RNA viral foi extraído de 200µL de soro usando o Relia Prep™ Kit de Purificação de Ácido Nucleico (Promega) seguindo as instruções do fabricante. Para o diagnóstico molecular de HEV, utilizamos um conjunto de primers previamente desenhados (Meng et al 1997, Huang et al 2002). Assim, os primers 3156, 3157, 3158 e 3159 amplificam 730 pb (1ª volta) e 347 pb (2ª volta) respectivamente, da região ORF2. RT-PCR foi realizado utilizando o sistema de One-Step Super Script™ III com Platinum™ Taq DNA Polymerase (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante.

5.3.4 Análise estatística

Associações entre a soropositividade para o HEV (IgG) e potenciais fatores de risco foram avaliados calculando-se o *odds ratio* (OR), (95% IC) e *p-values*. A soropositividade para o HEV (IgG) foi considerada como variável dependente. A medida de significância foi determinada pelo *CHI square* (X^2) e *Fisher exact test*. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Os programas utilizados foram Epi Info versão 7.0 e Graph Pad Prism (version 5.0).

As variáveis que apresentaram associação com o desfecho após a análise univariada, com valor de $p < 0,25$, foram selecionadas para compor o modelo da análise multivariada, nos quais os modelos logísticos foram ajustados. Após o modelo final da análise multivariada, permaneceram associadas às variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$.

5.4 Resultados

Foram avaliados 366 indivíduos vivendo com HIV/aids com prevalência da positividade do anti-HEV (IgG) de 4,1%. Não foi identificado HEV RNA na detecção molecular. A tabela 2 mostra a análise univariada das variáveis sócio-demográficas e

socioeconômicas entre indivíduos infectados pelo HIV com positividade para o anti-HEV (IgG) e sem positividade.

r

Tabela 2. Análise univariada de fatores sociodemográficos e socioeconômicos nos indivíduos infectados pelo HIV com anti-HEV (IgG) positivos e negativos, acompanhados no DIP do HC/UFPE, no período de 2016 a 2017.

Variáveis	HIV/Anti-HEV (IgG) positivo n(%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negativo n(%)	OR** (IC 95%)***	Valor de p*
Sexo[#]				
Masculino	12/15(80%)	229/351 (65,24)	0.4693 (0, 1299 a 1,696)	0.2806
Feminino	3/15 (20%)	122/351 (34,76)	-	-
Idade[#]				
18 -49	8/15 (53,34)	253/351	2.259 (0.7976 a 6.398)	0.1441
>50	7/15 (46,66)	98/351	-	-
Etnia^{###}				
Branca	2/15 (13,33)	76/351 (21,30)	-	-
Preta	2/15 (13,33)	68/351 (19,1)	-	-
Parda	11/15 (73,34)	207/351 (19,1)	-	0.5381
Estado Civil^{###}				
Solteiro	6/15 (40)	198/351 (55,74)	-	0.6848
Casado	5/15 (33,34)	91/351 (26,23)	-	-
Divorciado	1/15 (6,66)	20/351 (5,74)	-	-
Anos de estudo^{##}				
0	1/15 (6,67)	28/351 (7,92)	-	-
1a 8	7/15 (46,66)	115/351 (33,34)	-	0.0110
9 a 13	6/15 (40,00)	53/351 (16,12)	-	-
>13	1/15 (6,67)	155/351 (42,62)	-	-
Água encanada[#]				
Sim	14/15 (93,34)	345/351 (98,09)	4.107 (0.4625 to 36.48)	0.2558
Não	1/15 (6,66)	6/351 (1,91)	-	-
Busca por outras fontes de água^{##}				
Poços	8/15 (53,34)	190/351 (54,10)	-	-
Rios	1/15 (6,66)	44/351 (12,30)	-	0.7427
Apenas água encanada	6/15 (40,00)	117/351 (33,60)	-	-

* Valor de *p* referente ao teste qui quadrado ou teste exato de fisher; ***OddsRatio*; ***IC – Intervalo de confiança; **** Valores referentes a média de idade com desvio padrão entre parênteses; # Teste estatístico utilizado Fisher's exact test; ## Teste estatístico utilizado Chi-square; ### Teste ANOVA

Na tabela 3, encontra-se a análise univariada das variáveis comportamentais dos indivíduos infectados pelo HIV com positividade para o anti-HEV (IgG) e sem positividade.

* – Valor de p referente ao teste estatístico qui quadrado ou exato de fisher; ** – OR: *OddsRatio*; *** – IC – Intervalo de confiança; # Teste estatístico utilizado Fisher's exact test; ## Teste estatístico utilizado Chi-square;

Tabela 3. Análise univariada de fatores comportamentais nos indivíduos infectados pelo HIV com anti-HEV (IgG) positivos e negativos, acompanhados no DIP do HC/UFPE, no período de 2016 a 2017.

Variáveis	HIV/Anti-HEV (IgG) positivo n(%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negativo n(%)	OR** (IC 95%) ***	Valor de p*
Consumo de carne de Porco[#]				
Sim	14/15 (93,34)	337/351 (95,90)	1.719 (0.2109 a 14.02)	0.4729
Não	1/15 (6,66)	14/351 (4,10)	-	-
Contato direto com porcos[#]				
Sim	9/15 (60)	205/351 (58,40)	0.9361 (0.3260 to 2.688)	1.0000
Não	6/15 (40)	146/351 (41,60)	-	-
Prática sexo oral-anal[#]				
Sim	9/15 (60)	83/351 (23,64)	0.9224 (0.8604 a 0.9889)	0.0036
Não	6/15 (40)	268/351 (76,36)	-	-
Orientação sexual^{##}				
Homossexual	1/15 (6,67)	88/351 (25,07)	-	-
Bissexual	1/15 (6,67)	35/351 (9,97)	-	-
Heterossexual	13/15 (86,66)	228/351 (64,96)	-	0.2026
Sexo com pessoas do mesmo sexo[#]				
Sim	3/15 (26,66)	136/351 (38,74)	2.319 (0.6354 a 8.467)	0.2647
Não	11/15 (73,34)	215/351 (61,26)	-	-
Drogas injetáveis[#]				
Sim	1 (6,66)	6/351 (1,71)	0.8919 (0.6586 a 1.208)	0.2558
Não	14 (93,34)	345/351 (98,26)	-	-
Transfusão de sangue[#]				
Sim	2/15 (13,34)	89/351 (25,35)	-	-
Não	13/15 (86,66)	262/351 (74,65)	1.027 (0.9858 to 1.069)	0.3749
Viagem para fora do Brasil[#]				
Sim	2/15 (13,34)	36/351 (10,25)	-	-
Não	13/15 (86,66)	315/351 (89,75)	0.9865 (0.9123 to 1.067)	0.6612

Na tabela 4, são mostradas as medianas das variáveis laboratoriais e clínicas analisadas em indivíduos infectados pelo HIV com positividade para o anti-HEV (IgG) e sem positividade.

Tabela 4. Análise univariada de fatores laboratoriais e clínicos nos indivíduos infectados pelo HIV com anti-HEV (IgG) positivos e negativos, acompanhados no DIP do HC/UFPE, no período de 2016 a 2017.

Variáveis	HIV/Anti-HEV (IgG) positivo n (%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negativo n(%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Primeira contagem TCD4 (células/mm³)[#]				
≥ 200	11 (73,34)	210 (53,83)	0,54 (0.17 a 1.73)	0.1640
< 200	4 (26,66)	141 (40,17)	-	-
Ultima contagem TCD4 (células/mm³)[#]				
≥ 200	14 (93,34)	303 (82,35)	0,45 (0.05 - 3.50)	0.8235
< 200	1 (6,66)	48 (17,65)	-	-
Primeira carga viral do HIV (cópias/ml)[#]				
≥ 150.000	2 (13,34)	296 (84,33)	1.22 (1.094 - 1.379)	0.1501
< 150.000	13 (86,66)	55 (15,67)	-	-
Ultima Carga viral do HIV (cópias/ml)[#]				
Detectável	4 (26,66)	101 (28,78)	1,11 (0.34 - 3.57)	0.9641
Indetectável	11 (73,34)	250 (71,22)	-	-
Mediana do Tempo de diagnostico do HIV (meses)^{###}	78 (12 – 240)	72 (1 – 300)	-	0.8404
Mediana do tempo de uso da TARV (meses)^{###}	78 (1 – 240)	60 (1 – 30)	-	0.8672
Uso da TARV				
Sim	14	337	1,71 (0,21 – 14,02)	0,4729
Não	1	14	-	-

* Valor de p; ** – OR: *OddsRatio*; *** IC - Intervalo de confiança; [#] Teste estatístico utilizado Fisher's exact test; ^{##} Teste estatístico utilizado Chi-square; ^{###} teste estatístico Kruskal-Wallis.

As variáveis que apresentaram associação com o desfecho após a análise univariada, com valor de $p < 0,25$, foram selecionadas para compor a análise multivariada, nos quais os modelos logísticos foram ajustados. Após a análise multivariada a variável prática sexo oral-anal permaneceu associada com a soropositividade do anti-HEV (IgG) nos indivíduos com anti-HEV (tabela 5)

Tabela 5. Análise multivariada das variáveis nos indivíduos infectados pelo HIV com anti-HEV (IgG) positivos e negativos.

Variáveis	HIV/Anti-HEV (IgG) positivo n(%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negativo n(%)	OD** (IC 95%) ***	Valor de p*
Prática do sexo oral-anal[#]				
Sim	9/15 (60)	89/351 (25,35)	6,64 (2,12 – 20,80)	0,0012
Não	6/15 (40)	268/351 (74,65)	-	-
Idade				
18 - 50	8/15 (53,34)	253/351 (72,08)	0,46 (0,15 – 1,40)	0,1750
>50	7/15 (46,66)	98/351 (27,92)	-	-
Anos de Estudo[#]				
0	1/15(6,67)	28/351 (7,92)	-	-
1 - 8	7/15(46,66)	115/351 (33,34)	1,52 (0,84 – 2,74)	0,1608
9 - 13	6/15 (40)	53/351 (16,12)	-	-
> 13	1/15 (6,67)	155/351 (42,62)	-	-
Primeira Carga viral do HIV[#]				
> 150.000	2/15 (13,34)	296/351 (84,33)	1,75 (0,49 – 6,19)	0,3801
≤ 150.000	13/15 (86,66)	55/351 (15,67)	-	-
Primeira Contagem TCD4[#]				
> 200	11/15 (73,34)	210/351 (59,83)	0,99 (0,99 – 1,0006)	0,2088
≤ 200	4/15 (26,66)	141/351 (40,17)	-	-
Orientação Sexual^{##}				
Homossexual	1/15 (6,67)	88/351 (25,07)	-	-
Bissexual	1/15 (6,67)	35/351 (9,97)	-	-
Heterossexual	13/15 (86,66)	228/351 (64,96)	0,41 (0,14 – 1,19)	0,1024
Uso de Drogas Injetáveis[#]				
Sim	1/15 (6,67)	6/351 (1,71)	2,96 (0,24 – 36,02)	0,3932
Não	14/15 (93,33)	345/351 (98,29)	-	-
Água Encanada[#]				
Sim	14/15 (93,33)	345/351 (98,29)	0,22 (0,02 – 2,37)	0,2124
Não	1/15 (6,67)	6/351 (1,71)	-	-

*valor de p ajustado após a análise multivariada por regressão logística. **Intervalo de confiança reajustado após análise multivariada por regressão logística. [#]Teste estatístico utilizado Fisher's exact test; ^{##}Teste estatístico utilizado Chi-square.

5.5 DISCUSSÃO

Em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) a prevalência do anti-HEV (IgG) varia de acordo com área geográfica, sendo a cronificação da hepatite E também relatada nessa população (CRUM-CIAFLONE et al., 2012; PISCHKI et al. 2014). Este é o primeiro estudo realizado na região Nordeste, que estimou a prevalência de 4,1% do anti-HEV (IgG) em PVHA. Segundo dados do CDC (2017) países que apresentam prevalências menores de 25% são classificados como endêmicos. Países como Estados Unidos (CRUM-CIANFLONEET et al., 2012) e França

(RENOU et al.2010; KABA et al. 2011), que consomem muita carne de porco ou derivado, apresentam endemicidade para o HEV semelhante a encontrada nesta pesquisa. No entanto, no Brasil apesar do baixo consumo de carne de porco, mesmo sendo um grande produtor de suínos (MARÇAL et al., 2016), a prevalência foi similar a dos países citados. O único estudo brasileiro realizado em São Paulo, mostrou prevalência de 10,7% do anti-HEV (IgG) em PVHA e 1,4% do anti-HEV (IgM), sugerindo a ocorrência de infecção recente e a circulação do vírus nessa população na região sudeste do país(FERREIRA et al., 2018).

O RNA HEV não foi identificado em nossa análise molecular, corroborando com o estudo de Ferreira et al., (2018) que não encontrou o RNA viral, mesmo com positividade para o anti-HEV (IgM e IgG). Em nossa pesquisa não foi realizada análise de anticorpo IgM.

Os fatores de risco associados à positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA, ainda são pouco descritos. Na pesquisa, a idade, não foi associada à positividade para o HEV, podendo ser explicada pelo fato da população ser constituída em sua maioria por pessoas com idade inferior a 50 anos, corroborando com estudos que sugerem menor risco de infecção em pessoas mais novas devido às melhorias das condições sanitárias e socioeconômicas (HOOFNAGLE et al., 2012; RAPICETA et al., 2012; POLITOU et al.; 2015; NG et al., 2000; RIVERO-JUAREZ et al., 2014; PINEDA et al., 2014). Entretanto, o aumento da idade parece predispor a infecção pelo HEV, segundo Joulaei et al. (2015) que mostraram associação da positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA, em indivíduos com mais de 50 anos de idade, e com Rivero-Juarez et al., (2014) que encontraram média de idade dos indivíduos de 50,7.

Na análise univariada, a positividade para o anti- HEV se mostrou associada com indivíduos que tinham de um a oito anos de estudo e prática do sexo oral-anal corroborando com Pineda et al. (2014);. Os demais fatores de risco sócio-demográficos analisados não se mostram associados à positividade do anti-HEV pelo HEV, corroborando com dados da literatura sobre o tema (KEANE et al., 2012; RACICETA et al., 2012; PINEDA et al., 2014;). Em relação aos fatores socioeconômicos, não foi encontrada associação de nenhum desses com a soropositividade para o HEV. No entanto, baixa condição sanitária e econômica foi relatada como fator de risco para HEV em indivíduos com esquistossomose em Pernambuco, por Passos-Castilho et al (2017), sugerindo que mesmo população diferente, esse fator pode favorecer a aquisição do vírus.

Na análise multivariada, a prática do sexo oral-anal mostrou ter uma chance de 6,64 vezes maior da aquisição do HEV em indivíduos infectados pelo HIV, sugerindo que esta prática pode ser uma via de transmissão do vírus, corroborando com estudos de Renou et al., (2010) e Joualey et al.,(2015), que demonstraram ser este tipo de prática sexual um possível fator de risco para a positividade do anti-HEV (IgG), assim como para outras infecções entéricas, citando como exemplo a giárdia (RENOU et al., 2010).

As variáveis comportamentais como o uso de drogas injetáveis e orientação sexual não foram associadas com a positividade para o anti-HEV (IgG) em nossa pesquisa, corroborando com estudos que demonstraram que esses fatores de risco não predispõem a positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA (NG et al., 2000; POLITOU et al., 2015; DEBES et al., 2016). No entanto, não pode ser descartada a possibilidade da transmissão pela via parenteral, uma vez que foi relatado no Paquistão o uso de seringa compartilhada (SIDDIQUI et al., 2005) e no Rio de Janeiro Trinta et al., (2001) relataram prevalência do anti-HEV em usuários de drogas injetáveis.

Em relação à contagem de linfócitos TCD4, em nosso estudo não foi encontrada associação com a positividade para o anti-HEV (IgG), mas contrariamente, estudos mostram que este fator facilita a disseminação do HEV, dificultando a sua eliminação e levando a cronificação da hepatite E (c; POUTI et al., 2012).

Dessa maneira, estudos de prevalência são necessários no Brasil para obter-se mais informações sobre a circulação do vírus em outras regiões do país, uma vez que a infecção pelo HEV em PVHA pode cronificar e ocasionar diversos agravos como cirrose, hepatite fulminante e óbito.

6 CONCLUSÕES

A prevalência do anti-HEV(IgG) em PVHA, segundo o CDC, coloca Pernambuco como sendo uma área endêmica para o HEV;

Os fatores de risco sócio-demográficos, sócio-econômicos, laboratoriais e clínicos não se mostraram associados à positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA;

A prática do sexo oral-anal foi o único fator de risco comportamental associado à positividade do anti-HEV (IgG) em PVHA

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando este ser o primeiro estudo que demonstrou a prevalência e os fatores de risco da positividade para o anti-HEV (IgG) em PVHA no Nordeste, estudos de prevalências serão necessários para verificar a distribuição desse vírus no país, uma vez que o Brasil é considerado área de risco para esse vírus.

Ter encontrado uma associação dos fatores de risco com a positividade para o anti-HEV (IgG) em PVHA, ressalta-se a importância do acompanhamento desses pacientes, uma vez que a infecção pode levar a agravos como, hepatite fulminante, cirrose e óbito. Além disso, não há disponibilidade do diagnóstico como rotina em serviços de saúde e uma a vacina.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, R. Hepatitis E: epidemiology and natural history. **J ClinExpHepatol**.2013; 3: 125-133 [PMID: 25755486 DOI: 10.1016/ j.jceh..05.010. 2013.
- BRADLEY-STEWART, JESUDASON, N.; MICHIE, K.; WINTER, A.J.; GUNSON, R.N.Hepatitis E in Scotland: assessment of HEV infection in two high-risk patient groups with elevated liver enzymes, **J. Clin. Virol**.63 36–3, 2015.
- BENDALL, R.; ELLIS, V.; IJAZ, S.; ALI, R.; DALTON, H. A Comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. **J Med Virol**. 82: 799–805, 2010.
- CRUM-CIANFLONE, N.F.; CURRY, J.; DROBENIUC, J.; WEINTROB, A.; LANDRUM, M.; GANESAN, A.; BRADLEY, W.; AGAN, B.K.; KAMILI, S. Hepatitis E vírus infection in HIV-infected persons. **Emerg Infect Dis**.; 18:502–506. 2012.
- COLSON, P.; KABA, M.; MOREAU, J.; BROUQUI, P. Hepatitis E in an HIV-infected patient.**J Clin Virol**; 45: 269–271, 2009.
- with human immunodeficiency virus. **J Viral Hepat**. 18 (3): 227–228. 2011.
- DAKOVIC, R.; BRNIC, L.; PANDAK, D.; MIKULIC, N.; BEGOVAC, R.; VINCE, J. Hepatitis E in patients with hepatic disorders and HIVinfected patients in Croatia: Is one diagnostic method enough for hepatitis E diagnosis? **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 33:2231–2236. 2014.
- DALTON, H.R.; PAS, S.D.; MADDEN, R.G.; VAN DER EIJK, A.A. Hepatitis E virus: current concepts and future perspectives. **Curr Infect Dis Rep**. 16:399. 2014.
- DALTON, H.R.; BENDALL, R.P.; KEANE, F.E.; TEDDER, R.S.; IJAZ, S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. **N Engl J Med**. 361: 1025–1027. 2009.

DALTON, H.R.; BENDALL, R.P.; RASHID, M et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. **Eur J Gastro enterol Hepatol**. 23: 1200–1205, 2011.

DALTON, H.R.; FELLOWS, H.J.; GANE, E.J.; WONG, P.; GERRED, S.; SCHROEDER, B.; CROXSON, M.C.; GARKAVENKO, O. Hepatitis E in new zealand. **J Gastroenterol Hepatol**.; 22: 1236-1240 [PMID: 17489963 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04894.x.], 2007.

DALTON, H.R.; BENDALL, R.; IJAZ, S.; BANKS, M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. **Lancet Infect Dis**.;8(11):698-709, 2008.

DEBES, J. D.; PISANO., M. B.; LOTTO, M.; RE, V. Hepatitis E virus infection in the HIV – positive patient. **Journal of Clinical Virology**. 80 102–106, 2016.

DE NIET, A.; ZAAIJER, H.L.; TEN BERGE, I.; WEEGINK, C.J.; REESINK, H.W.; BEUERS, U. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. **Neth J Med**. 70(6): 261–266, 2012.

ECHEVARRIA, J.M.; FOGEDA, M.; AVELLON, A. Diagnosis of acute hepatitis E by antibody and molecular testing: a study on 277 suspected cases. **J ClinVirol**.;0(1):69-71, 2011.

EMERSON, S.U.; NGUYEN, H.T.; TORIAN, U.; BURKE, D.; ENGLE, R.; PURCELL, R.H. Release of genotype 1 hepatitis E virus from cultured hepatoma and polarized intestinal cells depends on open reading frame 3 protein and requires an intact PXXP motif. **J Virol**, vol.84, p.9059–9069, 2010.

FIELD, T.; SARFO, F. S.; ZOUFALY, A.; PHILLIPS, R. O.; BURCHARD, G.; LUNZEN, J. V.; JOCHUM, J.; CHADWICK, D.; AQASON, C.; CLAUSSEN, L.; DROSTEN, C.; DREXLER, J. F.; EIS-HUBINGER, A. M. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. **Journal of Clinical Virology**. 58 18– 23, 2013.

FERREIRA, A. C.; GOMES-GOUVEA, M.S.; LISBOA-NETO, G.; MENDES-CORREA, M. C. J.; PICONE, C. M.; SALLES, N. A.; MENDRONE-JUNIOR, A.; CARRILHO, F. J.; PINHO, J. R. R. Serological and molecular markers of hepatitis E

virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Arch Virol**. DOI 10.1007/s00705-017-3562-3, 2017.

FREITAS, N. R. et al. Hepatitis E virus infection in patients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis in Central Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. ISSN 1678-8060. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27759769>>. v. 111, n. 11, p. 692-696, Nov 2016.

FUJIWARA, S.; YOKOKAWA, Y.; MORINO, K.; HAYASAKA, K.; KAWABATA, M.; SHIMIZU, T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. **J Viral Hepat**. 21: 78–89, 2014. DOI: 10.1111/jvh.12156.

GENG, Y.; ZHANG, H.; HUANG, W.; J HARRISON, T.; GENG, K.; LI, Z.; WANG, Y. Persistent hepatitis E virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. **Hepat Mon**. 14 (1):e15618, 2014.

GOENS, S.D.; PERDUE, M.L. Hepatitis E viruses in humans and animals. **Anim Health Res Rev**. 5: 145-156 [PMID: 15984321 DOI: 10.1079/AHR200495], 2004.

GONZÁLEZ, T. A.; MOREIRA, V.V.; MATEOS LINDEMANN, M.L.; ACHÉCAR JUSTO, L.M. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient. **Gastro enterol Hepatol**. 34: 398-400 [PMID: 21571397 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.02.011], 2011.

GUERRA, J. A. A. A.; KAMPA, K. C.; MORSOLETO, D. G. B.; PISSAIA JUNIOR, A.; IVANTES, C. A. P. Hepatitis E: A Literature Review. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**. vol. 5 | 376–383, 2017. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00012.

GUU, T.S.; LIU, Z.; YE, Q.; MATA, D.A.; LI, K.; YIN, C.; ZHANG, J.; TAO, Y.J. Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. **ProcNatI AcadSciUSA**.; 106: 12992-12997 [PMID: 19622744 DOI: 10.1073/pnas.0904848106], 2009.

GREWAL, P.; KAMILI, S.; MOTAMED, D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. **Hepatology**. 59: 347-348 [PMID: 23913727 DOI: 10.1002/hep.26636], 2014.

- HAKZE-VAN, D. H. R.; VAN COILLIE, E.; ANTONIS, A.F.; VAN DER POEL, W.H. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. **PLoS One**. 6: e22673 [PMID: 21829641 DOI: 10.1371/journal.pone.0022673], 2011.
- HOOFNAGLE JH, NELSON KE, PURCELL RH. HEPATITIS E. **N ENGL J MED**. 367(13): 1237–1244, 2012.
- HUANG, F.F.; HAQSHENAS, G.; GUENETTE, D.K.; HALBUR, P.G.; SCHOMMER, S.K.; PIERSON, F.W.; TOTH, T.E.; MENG, X.J. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. **Journal of clinical microbiology**. 2002, 40(4), pp.1326-1332.
- ICVT. Vírus Taxonomy: 2016 release. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20162905
- JACOBSEN, K.H.; WIERSEMA, S.T. Hepatitis a virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. **Vaccine**. 28(41):6653–6657, 2010.
- JARDI, R.; CRESPO, M.; HOMS, M.; VAN DEN EYNDE, E.; GIRONES, R.; RODRIGUEZ-MANZANO, J.; CABALLERO, A.; BUTI, M.; ESTEBAN, R.; RODRIGUEZ-FRIAS, F. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. **HIV Medicine**. 13, 379–383, 2012. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2011.00985.x
- JEMERŠIĆ, L.; ROIC, B.; BALATINEC, J.; KEROS, T. Hepatitis E—are we at risk? (in Croatian). **Veterinarska Stanica (Veterinary Outpost)**. 41: 383–397, 2010.
- JOULAEI, H.; RUDGAR1, O.; MOTAZEDIAN, N.; GORJI-MAKHSOUS, S. Hepatitis E virus seroprevalence in HIV positive individuals in Shiraz, Southern Iran. **Iranian Journal of Microbiology**. V. 7 n. 2(April 2015) 103-108, 2015.
- KABA, M.; RICHET, H.; RAVAUX, I.; MOREAU, J.; POIZOT-MARTIN, I.; MOTTE, A.; NICOLINO-BRUNET, C.; DIGNAT-GEORGE, F.; MENARD, A.; DHIVER, C.; BROUQUI, P.; COLSON, P. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. **J Med Virol**. 83:1704–1716, 2011.

KACI, S.; NÖCKLER, K.; JOHNE, R. Detection of hepatitis E virus in archived German wild boar serum samples. **Vet Microbiol.**; **128**: 380-385 [PMID: 18068914 DOI: 10.1016/j. vetmic.2007.10.030], 2008.

KALIA, M.; CHANDRA, V.; RAHMAN, S.A.; SEHGAL, D.; JAMEEL, S. Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. **J Virol**, vol.83, p.12714–12724, 2009.

KAMAR, N.; ROSTAING, L.; ABRAVANEL, F. et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. **Clin Infect Dis.** 50(5): e30–e33, 2010.

KAMAR, N.; BENDALL, R.P.; PERON, J.M.; CINTAS, P.; PRUDHOMME, L.; MANSUY, J.M. Hepatitis E virus and neurologic disorders. **Emerg Infect Dis.** 17:173–179, 2011. DOI: 10.3201/eid1702.100856.

KAMAR, N.; BENDALL, R.; LEGRAND-ABRAVANEL, F.; XIA, N.S.; IJAZ, S.; IZOPET, J.; DALTON, H.R. Hepatitis E. **Lancet.**; **379**: 2477-2488 [PMID: 22549046 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7], 2012a.

KAMAR, N.; WECLAWIAK, H.; GUILBEAU-FRUGIER, C.; LEGRAND-ABRAVANEL, F.; COINTAULT, O.; RIBES, D. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. **Transplantation.** 93:617–623, 2012. DOI: 10.1097/TP.0b013e318245f14c.

KAMAR, N.; DALTON, H.R.; ABRAVANEL, F.; IZOPET, J. Hepatitis E virus infection. **Clin Microbiol Rev.** 27:116–138, 2014. DOI: 10.1128/CMR.00057-13.

KENFAK-FOGUENA, A.; SCHONI-AFFOLTER, F.; BURGISSER, P.; WITTECK, A.; DARLING, K.E.; KOVARI, H.; KAISER, L.; EVISON, J.M.; ELZI, L.; GURTER-DE, L. F.; MORADPOUR, J.; ABRAVANEL, D.; IZPOPET, F.; CAVASSINI, J. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. **Emerg Infect Dis.** 17:1074–1078, 2011.

KEANE, F.E.; GOMPELS, M.; BENDALL, R.P.; DRAYTON, R.; JENNINGS, L.; BLACK, J.; BARAGWANATH, G.; LIN, N.X.; HENLEY, W.E.; NGUI, S-L.; S IJAZ, S.;

DALTON, H.R. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. **HIV Medicine**. 13, 83–88, 2012. DOI: 10.1111/j.1468 1293.2011.00942.x.

KHURROO, M.S.; KAMILI, S.; JAMEEL, S. Vertical transmission of hepatitis E virus. **Lancet**. 345(8956):1025-6, 1995.

KHURROO, M.S.; KAMILI, S.; YATTOO, G.N. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 19(7):778–784, 2004.

KHURROO, M. S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. **Virus research**. [S.l.], v. 161, n. 1, p. 3-14, 2011.

KUMAR, S.; SUBHADRA, S.; SINGH, B.; PANDA, B.K. Hepatitis E virus: the current scenario. **Int J Infect Dis**. 17(4):228–233, 2013.

KUNIHOLM, M.H; ONG, E.; HOGEMA, B.M.; KOPPELMAN, M.; ANASTOS, K.; PETERS, M. G.; SEABERG, E. C; CHEN, Y.; NELSON, K.E.; LINNEN, J. M. Acute and Chronic Hepatitis E Virus Infection in Human Immunodeficiency Virus-Infected U.S. Women. American Association for the study of liver diseases, **HEPATOLOGY**. VOL. 63, NO. 3, 2016.

KHUDYAKOV Y, KAMILI S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. **Virus Res**. 161(1):84-92, 2011.

LAGLER, H.; POEPPL, W.; WINKLER, H. et al. Hepatitis E vírusseroprevalence in Austrian adults: a nationwide cross-sectional study among civilians and military professionals. **PLoS One**. 9:e87669, 2014.

LEE, G. Y.; POOVORAWAN , K.; INTARASONGKROH , D.; SA-NGUANMOO , P.; , VONGPUNSAWAD, S.; CHIRATHAWORN, C.; POOVORAWAN, Y. Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. **World J Virol** 2015. 12; 4(4): 343-355, 2015. DOI: 10.5501/wjv.v4.i4.343.

LOPES DOS SANTOS, D. OLIVEIRA-FILHO, E. F. PINTO, M. A. **Hepatite E. no Brasil e no Mundo: revisão de literatura. Veteronária e Zootecnia**. v. 20, n. 3, 2013;

MALLET, V.; NICAND, E.; SULTANIK, P. et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. **Ann Intern Med.** 153: 85–90, 2010.

MANSUY, J.M.; PERON, J.M.; ABRAVANEL, F.; POIRSON, H.; DUBOIS, M.; MIEDOUGE, M.; VISCHI, F.; ALRIC, L.; VINEL, J.P.; IZOPET, J. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. **J Med Virol.** 74: 419-424, 2004. [PMID: 15368508 DOI: 10.1002/jmv.20206]

MARTÍNEZ WASSAF MG, M.B. PISANO, P.A. BARRIL, O.C. ELBARCHA, M.A. PINTO, J.MENDES DE OLIVEIRA, P. DIGIUSTO, S. NATES, V.E. RÉ, First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: environmental and serological survey. **J. Clin. Virol.** 61 334–339, 2014.

MARÇAL, D. A.; DE ABREU, R. C.; CHEUNG, T. L. KIEFER, C. CONSUMO DA CARNE SUÍNA NO BRASIL: ASPECTOS SIMBÓLICOS COMO DETERMINANTES DOS COMPORTAMENTOS. **Rev. Agro. Amb.** v. 9, n. 4, p. 989-1005, out./dez. 2016.

MAST, E.E.; KURAMOTO, I.K.; FAVOROV, M.O.; SCHOENING, V.R.; BURKHOLDER, B.T.; SHAPIRO, C.N.; et al. Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in Northern California. **J Infect Dis.** 176(1):34-40, 1997.

MATEOS-LINDEMANN, M.L.; DIEZ-AGUILAR, M.; GALDAMEZ, A.L.; GALAN, J.C.; MORENO, A.; PEREZ-GRACIA, M.T. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. **J Med Virol.** 86:71–74, 2014.

MENG, X.J.; PURCELL, R.H.; HALBUR, P.G.; LEHMAN, J.R.; WEBB, D.M.; TSAREVA, T.S.; HAYNES, J.S.; THACKER, B.J.; Emerson, S.U.. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences.** 1997, 94(18), pp.9860-9865.

MENG, X.J. Recent advances in hepatitis E virus. **J Viral Hepat.** 17 (3): 153–161, 2010.

MENG, X.J.; WISEMAN, B.; ELVINGER, F.; GUENETTE, D.K.; TOTH, T.E.; ENGLE, R.E.; EMERSON, S.U.; PURCELL, R.H. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus

in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. **J Clin Microbiol.** 40: 117-122, 2002. [PMID: 11773103 DOI: 10.1128/JCM. 40.1.117 -122.2002]

MENG XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. **Semin Liver Dis.** 33(1):41–49, 2013.

MONTALVO, M. C.; VILLALBA, M.; GUAN, A. PÉREZ, M.B. CORREDOR, S.S. FROMETA, A.GUTIÉRREZMORENO, et al., Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in two large communities in Havana, Cuba. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.** 104(12) 772–776, 2010.

MERCHANTE, N.; PARRA-SÁNCHEZ, M.; RIVERO-JUÁREZ, A.; CIFUENTES, C.; CAMACHO, Á.; MACÍAS, J.; MARTÍNEZ-DUEÑAS, L.; et al. High prevalence of antibodies against hepatitis E virus in HIV-infected patients with unexplained liver disease. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.** 33 532–535, 2015.

MURALI, A.R.; KOTWAL, V.; CHAWLA, S. Chronic hepatitis E: A brief review. *World J Hepatol.* 7:2194–220, 2015. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2194.

NAGASHIMA, S.; TAKAHASHI, M.; JIRINTAI; TANAKA, T.; YAMADA, K.; NISHIZAWA, T.; et al. A PSAP motif in the ORF3 protein of hepatitis E virus is necessary for virion release from infected cells. **J Gen Virol**, vol.92, p.269–278, 2011.

NG, K.P.; HE, J.; SAW, T. L.; LYLES, C. M. A seroprevalence study of viral hepatitis E infection in human immunodeficiency virus type 1 infected subjects in Malaysia. **Med. J. Malaysia.** 55 58–64, 2000.

ORTEGA, K.L.; MEDINA, J.B.; MAGALHÃES, M.H.C.G. *Hepatitis Virais*, 2004, 28p. Disponível em: < <http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/HEPATITES.pdf> >. Acesso em 31 de janeiro de 2018.

OSTERMAN, A.; VIZOSO PINTO, M.G.; HAASE, R.; et al. Systematic screening for novel, serologically reactive Hepatitis E Virus epitopes. **Virol J.** 9:28, 2012.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; SENNA, A., DOMINGUES, A. L. C.; LOPES-NETO, E. P.; MEDEIROS, T. B.; GRANATO, C. F. H; FERRAZ, L. M. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. **Braz j infect dis.** 20(3):262–266, 2016.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; REINALDO, M. R.; DE SENA, A.; GRANATO, C. F.H.. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. **Braz j infect dis;**21(5):535–539, 2017.

PARVEZ, M.K.; PURCELL, R.H.; EMERSON, S.U. Hepatitis E virus ORF2 protein over-expressed by baculovirus in hepatoma cells, efficiently encapsidates and transmits the viral RNA to naïve cells. **Viro J.** 8:159, 2011.

PATRA, S.; KUMAR, A.; TRIVEDI, S.S., PURI, M., SARIN.S.K. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. **Ann Intern Med.** 47(1):28–33, 2007.

PAULA, V. S.; BOTTECCHIA, M.; VILLAR, L. M.; CORTES, V. F.; SCALIONI, L. P.; SANTOS, D. L.; BARONI, M. T.; CUNHA, R. S.; MARTINS, T. P. **MANUAL DE HEPATITES VIRAIS.** 1. ed. - Rio de Janeiro: Rede Sirius; OUERJ, 215 p. : Il, 2015.

PANG, L.; ALENCAR, F.E.; CERUTTI, C. J.R.; MILHOUS, W.K.; ANDRADE, A.L.; OLIVEIRA, R.; KANESA-THASAN, N.; MACARTHY, P.O.; HOKE, H. J.R. Short Report: hepatitis E infection in the Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** 52: 347-348, 1995.

PARANÁ, R.; COTRIM, H.; SILVA, F.; LYRA, L.; BOENNEC- MCCURTEY, M.L.; TREPO, C. Etiology of acute sporadic viral hepatitis in Brazil. **Journal of Hepatology.** 22: 484, 1995.

PÉRON JM, DALTON H, IZOPET J, KAMAR N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin?. **J Hepatol.** 54(6):1323–4; author reply 1324, 2011.

PINEDA, J. A.; CIFUENTES, C.; PARRA, M.; MERCHANTE, N.; PÉREZ-NAVARRO, E.; RIVERO-JUÁREZ, A.; MONJE, P.; et al., Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. **AIDS** **28**. 1931–1937, 2014.

PISCHKE, S. HO, H.; URBANEK, F.; MEYER-OLSEN, D.; SUNEETHA, P.V.; MANNS M.P.; STOLL, M.; WEDEMEYER, H. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. **J Viral Hepat.** 17:598–599, 2010.

PISCHKE, S.; BEHRENDT, P.; BOCK, C.T.; JILG, W.; MANNS, M.P.; WEDEMEYER, H. Hepatitis E in Germany – an under-reported infectious disease. **DtschArztebl Int.** 111: 577–583, 2014.

POLITOU, M.; BOTI, S.; ANDROUTSAKOS, T.; VALSAMI, S.; PITTARAS, T.; Kapsimali, V., Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece, **J. Med. Virol.** 87:1517–1520, 2015.

PURCELL, R.H. The discovery of the hepatitis B virus. **Gastroenterology**. 104:955, 1993.

PURCELL, R.H. & EMERSON, S.U. Animal models of hepatitis A and E. **ILAR J.** 42(2):161–177, 2001.

PUOTI M, MOIOLI MC, TRAVI G, ROSSOTTI R. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus infected patients. **Semin Liver Dis.** 32(2): 103–113, 2012.

PUJOL, F.H. et al. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. **J. Med. Virol.**, 42: 234-6, 1994.

RAPICETTA, M.; MONARCA, R.; KONDILI, L.A.; CHIONNE, P.; MADONNA, E.; MADEDDU, G.; et al., Hepatitis E virus and hepatitis A virus exposures in an apparently healthy high-risk population in Italy. **Infection**. 41 (1) 69–76, **2013**.

RENOU, C.; LAFEUILLADE, A.; CADRANEL, J.F.; PAVIO, N.; PARIENTE, A.; ALLEGRE, T.; POGGI, C.; PENARANDA, G.; CORDIER, F.; NICAND, E. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. **AIDS (London, England)**. 24:1493–1499, 2010.

RIVERO-JUAREZ, A.; MARTINEZ-DUEÑAS, L.; MARTINEZ-PEINADO, A.; CAMACHO, A.; CIFUENTES, C.; GORDON, A.; FRIAS, M.; et al. High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients, **J. Infect.** 70 624–630, 2015.

SAID, B.; IJAZ, S.; KAFATOS, G.; BOOTH, L.; THOMAS, H.L.; WALSH, A.; RAMSAY, M.; MORGAN, D. Hepatitis E outbreak on cruise ship. **Emerg Infect Dis.** 15: 1738-1744, 2009. [PMID: 19891860 DOI: 10.3201/eid1511.091094]

SANTOS, D. L.; FILHO, E. F. O.; PINTO, M. A.; HEPATITE E NO BRASIL E NO MUNDO: REVISÃO DE LITERATURA. **Vet. e Zootec.** set.; 20(3): ppp-ppp, 2013.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. Virologia Humana. 3ª Edição, Editora gen: Grupu Editora Nacional, Guanabara Koogan, 2015.

SIDDIQUI, A.R.; JOOMA, R.A.; SMEGO, R.A.; JR. Nosocomial outbreak of hepatitis E infection in Pakistan with possible parenteral transmission. **Clin Infect Dis.** 40(6):908-9, 2005.

SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; PARANA, R.; LYRA, L.G. Short report: further evidence for hepatitis E in the Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine Hygiene.** 57: 149 50, 1997.

SHERMAN, K.E.; N. TERRAULT, B. BARIN, S.D. ROUSTER, M.T. SHATA, H.-T. Investigators, Hepatitis E infection in HIV-infected liver and kidney transplant candidates, **J. Viral Hepat.** 21 e74–77, 2014.

SHRESTHA, A.; LAMA, T.K.; KARKI, S.; SIGDEL, D.R.; RAI, U.; RAUNIYAR, S.K.; AL-MAHTAB, M.; TAKAHASHI, K.; ARAI, M.; AKBAR, S.M.; MISHIRO, S. Hepatitis E epidemic, Biratnagar, Nepal, 2014. **Emerg Infect Dis.** 21: 711-713, 2015. [PMID: 25811975 DOI: 10.3201/eid2104.141512]

STEYER, A.; NAGLIC, T.; MOCILNIK, T.; POLJŠAK-PRIJATELJ, M.; POLJAK, M. Hepatitis E virus in domestic pigs and surface waters in Slovenia: prevalence and molecular characterization of a novel genotype 3 lineage. **Infect Genet Evol.** 11:1732–1737, 2011.

STOSZEK, S.K.; ENGLE, R.E.; ABDEL-HAMID, M.; MIKHAIL, N.; ABDEL- AZIZ, F.; MEDHAT, A.; FIX, A.D.; EMERSON, S.U.; PURCELL, R.H.; STRICKLAND, G.T. Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 100: 89-94, 2006. [PMID: 16257427 DOI: 10.1016/ j.trstmh.2005.05.019]

SUNEETHA PV, PISCHKE S, SCHLAPHOFF V ET AL. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. **Hepatology** (Baltimore, MD). 55(3): 695–708, 2012.

SURJIT, M.; JAMEEL, S.; LAL, S.K. The ORF2 protein of hepatitis E virus binds the 59 region of viral RNA. **J Virol**, vol.78, p.320–328, 2004.

TSANG, T.H.; DENISON, E.K.; WILLIAMS, H.V.; VENCZEL, L.V.; GINSBERG, M.M.; VUGIA, D.J. Acute hepatitis E infection acquired in California. **Clin Infect Dis.** 30: 618-619, 2000. [PMID: 10722465 DOI: 10.1086/313730]

TEO, C.G. The two clinico-epidemiological forms of hepatitis E. **J Viral Hepat.** 14(5):295, 2007.

TRINTA, K.S.; LIBERTO, M.I.; DE PAULA, V.S.; YOSHIDA, C.F.; GASPAR, A.M.. Hepatitis E virusinfection in selectedBrazilianpopulations. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** 96: 25-29, 2001.

VAN DER POEL, W.H.; VERSCHOOR, F.; VAN DER HEIDE, R.; et al. Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, The Netherlands. **Emerg Infect Dis.**7:970–976, 2001.

VITRAL, C.L.; PINTO, M.A.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; KHUDYAKOV, Y.E.; DOS SANTOS, D.R.; GASPAR, A.M. Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. **MemInstOswaldo Cruz.** 100(2):117-22, 2005.

WICHMANN. O.; SCHIMANSKI, S.; KOCH, J.; KOHLER, M.; ROTHE, C.; PLENTZ, A.; JILG, W.; STARK, K. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. **J Infect Dis.** 198: 1732-1741, 2008. [PMID: 18983248 DOI: 10.1086/593211].

WITHERS, M.R.; CORREA, M.T.; MORROW, M.; STEBBINS, M.E.; SERIWATANA, J.; WEBSTER, W.D.; BOAK, M.B.; VAUGHN, D.W. Antibody levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine, and murids. **Am J Trop Med Hyg.** 66: 384-388, 2002. [PMID:12164292]

WOO, P.C.; LAU, S.K.; TENG, J.L.; TSANG, A.K.; JOSEPH, M.; WONG, E.Y.; et al. New hepatitis E virus genotype in camels, the Middle East. **Emerg Infect Dis.** 20:1044–1048, 2014. doi: 10.3201/eid2006.140140.

World Health Organization. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70513/1/WHO_IVB_10.14_eng.pdf, accessed December 2010.

YU, H.; LI, S.; YANG, C.; WEI, M.; SONG, C.; ZHENG, Z.; et al. Homology model and potential virus-capsid binding site of a putative HEV receptor Grp78. **J Mol Model**, vol.17, p.987–995, 2011.

ZHANG, J.; ZHANG, X.F.; ZHOU, C.; et al. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. **Clin Microbiol Infect.** epub ahead of print, 2013.

ZHANG, W.; SHEN, Q.; MOU, J.; GONG, G.; YANG, Z.; CUI, L.; ZHU, J.; JU, G.; HUA, X. Hepatitis E virus infection among domestic animals in eastern China. **Zoonoses Public Health.** 55: 291-298, 2008. [PMID: 18638181 DOI: 10.1111/j.1863-2378.2008.01136.x].

ZHENG, Z.Z.; MIAO, J.; ZHAO, M.; TANG, M.; YEO, A.E.; YU, H.; et al. Role of heatshock protein 90 in hepatitis E virus capsid trafficking. **J Gen Virol**; vol.91, p.1728–1736, 2010.

ZHOU, Y. & EMERSON, S.U. P.302 Heat shock cognate protein 70 may mediate the entry of hepatitis E virus into host cells. **J Clin Virol**, vol.36, p.S155, 2006.

ZHU, F.C.; ZHANG, J.; ZHANG, X.F.; et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**. 376: 895–902, 2010.

APENDICE A**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
MAIORES DE 18 ANOS**

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa: SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCOS DA POSITIVIDADE DO ANTI-HEV EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids (PVHA) EM SERVIÇO DE REFERENCIA DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE 2016 A 2017 EM RECIFE/PE, que está sob a responsabilidade do pesquisador Luan Araújo Bezerra, com endereço: Avenida Professor Moraes Rego, s/n – Bloco “A” Terreo do Hospital das Clínicas da UFPE, Cidade Universitária 50670-420/Telefone: (81) 2126-8586. E-mail: luan_araujo1@hotmail.com; para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar) e está sob a orientação da Profa. Dra. Maria Rosangela Cunha Duarte Coelho. Telefone para contato: 21268586, email: rcoelholika@gmail.com.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, assine as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem direito de retirar o conhecimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

O objetivo desta pesquisa é estimar a soroprevalência (tipo de estudo que avalia a doença/infecção/imunidade no presente e passado, possibilitando predizer o futuro risco de infecção em determinada população) e os fatores de risco pela infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), para isso, serão convidados os participantes por conveniência (demanda espontânea), onde os que aceitarem participar da pesquisa, serão encaminhados a uma sala reservada para realização de uma entrevista de modo individual. Poderá surgir o risco de constrangimento durante a entrevista, mas este risco será minimizado através de um adequado aconselhamento e conversa amigável, lembrando sempre que a participação é voluntária e toda a informação dada será confidencial. Após a entrevista, será realizada a coleta de duas amostras de 05 mL de sangue de uma veia. Serão utilizados materiais novos, estéreis, e descartáveis na coleta de sangue, o que diminuirá o risco de contaminação. Poderá surgir o risco do surgimento de hematomas ou o local onde for puncionada a veia ficar arroxado, mas os profissionais de coleta são experientes e tomarão os devidos cuidados para diminuir o risco de que o local fique arroxado e/ou dolorido.

Em relação aos benefícios, a infecção pelo HEV será informada ao médico que o acompanha, a fim de auxiliá-lo a decidir sobre a conduta clínica neste caso. Sua participação será muito importante e ajudará a criar mais informação sobre as infecções virais no contexto das pessoas vivendo com HIV/aids.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em evento ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação. Os dados coletos nesta pesquisa, através do questionário aplicado pelo pesquisador, ficarão armazenados em computador pessoal, sob a

responsabilidade da pesquisadora e do orientando, no endereço, acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudos, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel. : (81) 2126.88588 – E-mail: cepccs@ufpe.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 ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PELA INFECÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids (PVHA) EM SERVIÇO DE REFERENCIA DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE 2016 A 2017 EM RECIFE/PE, 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 meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Recife, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do participante (ou responsável legal):

_____. Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntario em participar.

Assinatura da testemunha 1: _____

Assinatura da testemunha 2: _____

DADOS COMPORTAMENTAIS	
10. Você já teve outro (a) parceiro (a) sexual além do seu parceiro atual? 1. Sim 2. Não	11. Quantos parceiros (as) sexuais você teve nos últimos 12 meses?
12. Já teve relações sexuais com parceiro (a) sabidamente portador de Hepatite E? 1. Sim 2. Não	13. Você já fez sexo com parceiros do mesmo sexo? 1. Sim 2. Não
14. Quantos parceiros (as) sexuais do mesmo sexo você teve nos últimos 12 meses?	15. Já fez sexo ora-anal alguma vez na vida? 1. Sim 2. Não
16. Qual a frequência da prática do sexo oral-anal em suas relações sexuais? 1. 0 2. Ocasionalmente (< metade das relações) 3. Cerca de metade das vezes 4. Na maioria das vezes (> metade das vezes) 5. Sempre	17. (Pergunta para o sexo Masculino) Você já fez sexo oral-anal com homem alguma vez na vida? 1. Sim 2. Não
18. Qual a frequência da prática do sexo oral-anal em suas relações sexuais com homens? 1. 0 2. Ocasionalmente (< metade das relações) 3. Cerca de metade das vezes 4. Na maioria das vezes (> metade das vezes) 5. Sempre	19. (Pergunta para o sexo feminino) Você já fez sexo oral-anal com mulher alguma vez na vida? 1. Sim 2. Não
20. Qual a frequência da prática do sexo oral-anal em suas relações sexuais com mulheres? 1. 0 2. Ocasionalmente (< metade das relações) 3. Cerca de metade das vezes 4. Na maioria das vezes (> metade das vezes) 5. Sempre	21. Qual a sua orientação sexual? 1. Homossexual. 2. Bissexual 3. Heterossexual.
22. Você fez transfusão de sangue alguma vez na vida? 1. Sim 2. Não	23. Você já usou ou experimentou drogas injetáveis? 1. Sim 2. Não
24. Já tomou injeção com seringa de vidro ou compartilhou seringa ou agulha? 1. Sim 2. Não	25. Você já comeu carne de porco alguma vez na vida? 1. Sim 2. Não

26. Você tem ou teve contato com porcos ou pocilgas, currais ou matadouros de porcos? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	27. Você já viajou para fora do Brasil antes? 1. Sim ☐ 2. Não ☐
28. Possui água encanada em casa? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	
EXAMES LABORATORIAIS/ DADOS BIOLÓGICOS	
29. Data do diagnóstico de HIV? / /	30. Você faz o uso da TARV? ☐ 1. Sim 2. Não – Seguir para
31. Data início da TARV? / /	32. Contagem do primeiro CD4? Data: / /
33. Contagem do último CD4? Data: / /	34. Quantificação da primeira CV. Data: / /
35. Quantificação da CV- HIV atual. Data: / /	

APENDICE C

Artigo científico

Acta Tropica

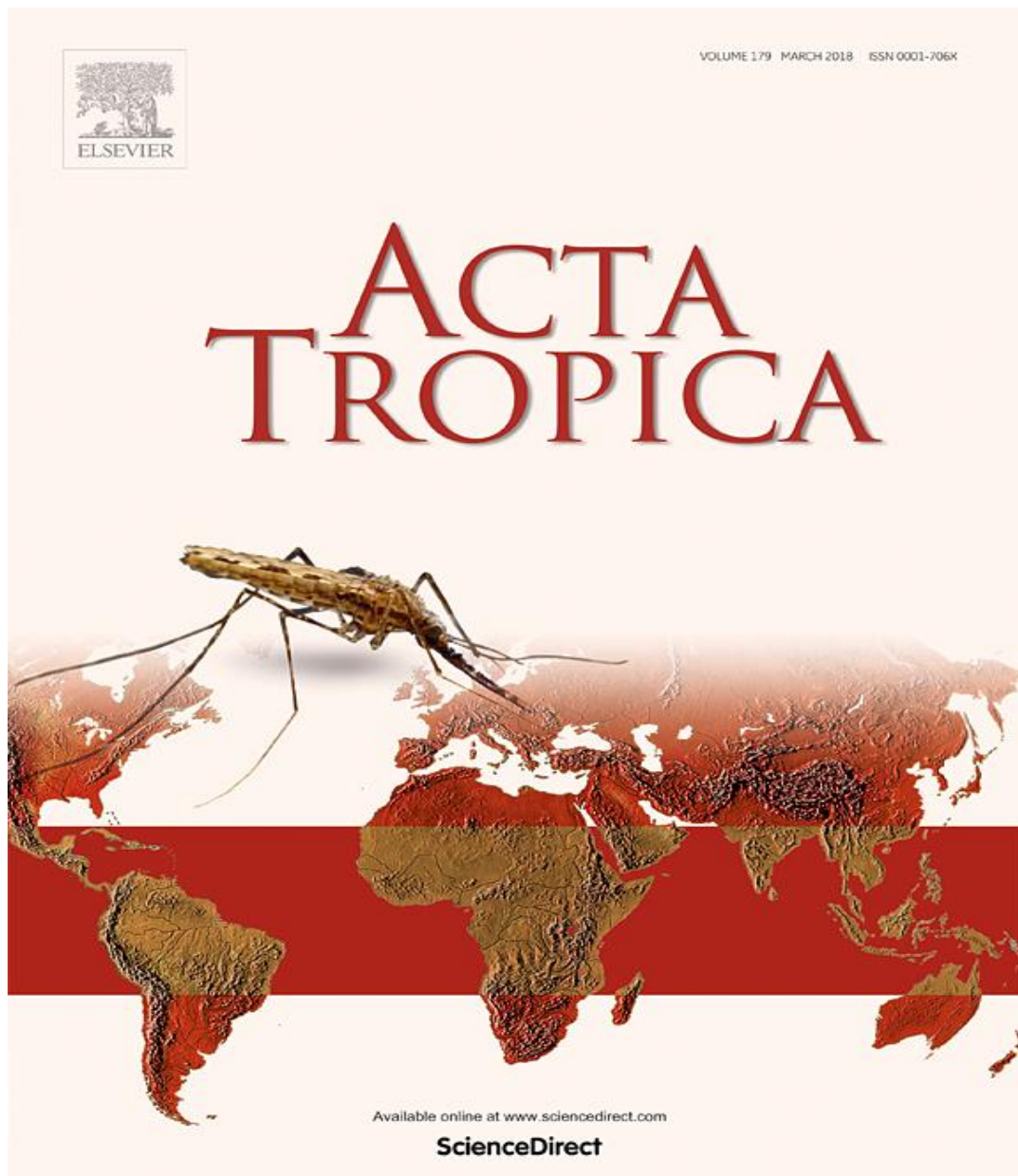
Instruções para autores disponíveis em:

<https://www.elsevier.com/journals/acta-tropica/0001-706X?generatepdf=true>

Editores: J. Beier, K. Berzins, N.W. Brattig, F. Guhl

ISSN: 0001-706X

Fator de Impacto: 2.218



PREVALENCE AND RISK FACTORS OF ANTI-HEV (IgG) POSITIVITY IN PEOPLE LIVING WITH HIV / AIDS IN THE PERNAMBUCO REFERENCE SERVICE IN THE PERIOD 2016 TO 2017

Luan Araújo Bezerra¹; Dayvson Viviane Martha Santos morais; Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho²

1- Virology Division, Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil, **2** Departament of Physiology and Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

*Correspondence to: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária. P.O. Box: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife-PE, 50670-901, Brasil. E-mail: rcoelholika@gmail.com

Abstract

The prevalence and risk factors for anti-HEV (IgG) positivity in people living with HIV / AIDS vary according to the geographic area studied and can lead to an acute condition, cirrhosis, fulminant hepatitis and death. chronicity reported only in immunosuppressed and immunocompromised patients. The objective of this study was to estimate the prevalence and to describe socio-economic, behavioral, clinical, and laboratory risk factors associated with anti-HEV (IgG) positivity in PLHA. This is a cross-sectional analytical study in which PLWHAs were followed at the Ambulatory of Infectious and Parasitic Diseases of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco from April 2016 to August 2017. After the signing of the free and informed consent form an interview was conducted with the participants to obtain sociodemographic, socioeconomic and behavioral data. Samples were sent to the Virology Department of the Keizo-Asami Immunopathology Laboratory (LIKA), where they were processed and stored until the serology was performed. For the detection of anti-HEV (IgG) commercial kits (RECOMWELL HEV IgG MIKROGEN ®) were used, following the manufacturer's recommendations. The prevalence of anti-HEV (IgG) in PLHA was 4.1% (15/366) and the risk factors associated in the univariate analysis were: study time, oral-anal sex practice, but after multivariate analysis by regression the anal sex-oral variable remained associated with positivity for anti-HEV (IgG). The prevalence result corroborates with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification, on levels of endemicity for hepatitis E, which considers countries with prevalences lower than 25% as endemic. This is the first epidemiological study conducted in the Northeast region of PLHA, which pointed

to the practice of anal oral sex as a risk factor associated with anti-HEV (IgG) positivity.

Keywords: hepatitis E; HIV/ HEV, coinfection; risk factors; prevalence .

Introduction

The prevalence of anti-HEV (IgG) in people living with HIV/aids (PLHA) has been poorly reported, varying according to geographical area, reaching 1.4% in southeastern France (RENOU et al., 2010). 45.3% in Africa (FIELD et al 2013). In Brazil, only one study was carried out in PLHA, in the city of São Paulo, with a prevalence of 10.7% of anti-HEV (IgG), where even obtaining a prevalence of 1.4% anti-HEV (IgM) No viral RNA was identified (FERREIRA et al., 2017).

HEV infection in PLHA can lead to an acute condition and progress to cirrhosis, fulminant hepatitis and death (Peron et al., 2011; Crum-Chinian et al., 2012). However, inadequate use of HAART may lead to increased HIV viral load, low TCD4 count, difficulty in eliminating HEV leading to chronicity (SUNEETHA et al., 2012; POUTI et al., 2012, FIELD et al. 2013).

Regarding the risk factors associated with anti-HEV (IgG) positivity in PLHA, in developed countries the consumption of infected pigs was described as risk factors for HEV (VITRAL et al. 2005); and anal intercourse oral-anal would be a possible route of infection in PLHA (JOULAEI et al., 2015, DEBES et al., 2016). In these people, no age limit appears to set an increased risk for the acquisition of infection (NG et al., 2000). , Which is the most common cause of TCD4 infection in the long-term treatment of HBV infection. In the case of people without HIV, other factors were associated, such as the ingestion of contaminated water in miners of the Amazon Basin (SANTOS et al., 2013), and in patients with ischemic disease and poor socioeconomic conditions (PASSOS-CASTILHO et al., 2016).

Considering that HEV infection in PLHA can be chronic and lead to the development of hepatic and extrahepatic diseases, the present study was developed with the purpose of estimating seroprevalence and describing the risk factors associated with HEV infection in PLHA.

Materials and Methods

Design, study population and sample collection

This is a cross-sectional analytical study with 366 individuals followed at the Infectious and Parasitic Diseases Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (DIP-HC-UFPE), who were invited to participate in the study through spontaneous demand. The subjects were submitted to the interview for the collection of socioeconomic, behavioral, laboratory, and clinical socioeconomic data, followed by 5mL venous puncture of peripheral blood by vacuum in two tubes with anticoagulant (K3 -EDTA). After collection, the blood samples were sent to the Virology Department of the Keizo-Asami Immunopathology Laboratory (LIKA) located at the Federal University of Pernambuco (UFPE) for processing, the samples were aliquoted into microtubes duly identified and conditioned at -20 ° C until the serological tests were carried out.

Serological testing for HEV

Anti-HEV (IgG) detection was performed by the ELISA method using commercial kits (RECOMWELL HEV IgG MIKROGEN®), following manufacturer's instructions and results expressed in reagents and non-reagents. The test uses recombinant ORF2 viral proteins that are attached to the bottom of the plaque to identify antibodies present in the patient's serum.

Molecular detection of HEV

Viral RNA was extracted from 200µL of serum using the ReliaPrep™ Viral Total Nucleic Acid Purification Kit (Promega) following manufacturer's instructions. For the molecular diagnostic of HEV, we used a set of primers previously designed (Meng et al., 1997; Huang et al., 2002). Accordingly, primers 3156, 3157, 3158 and 3159 amplify 730bp (1st round:) and 347 bp (2nd round) respectively, of the ORF2 region. RT-PCR was performed using SuperScript™ III One-Step RT-PCR System with Platinum™ Taq DNA Polymerase (Invitrogen) as per manufacturer's instructions.

Statistical analysis

Associations between HEV (IgG) seropositivity and potential risk factors were assessed by calculating the odds ratio (OR), (95% CI) and p-values. Seropositivity for HEV (IgG) was considered as a dependent variable. The measure of significance was determined by CHI square (X2) and Fisher exact test. The tests were performed with significance level of 5%. The programs used were Epi Info version 7.0 and Graph Pad Prism (version 5.0).

The variables that showed association with the outcome after the univariate analysis, with p value <0.25, were selected to compose the multivariate analysis model, in which the logistic models were adjusted. After the final model of the multivariate analysis, they remained associated with the variables that presented p value <0.05.

Results

We evaluated 366 individuals living with HIV/aids with a prevalence of anti-HEV (IgG) positivity of 4.1%. No HEV RNA was identified in the molecular analysis. Table 2 shows the univariate analysis of sociodemographic and socioeconomic variables among HIV-infected individuals with anti-HEV (IgG) positivity and no positivity.

Table 1. Univariate analysis of sociodemographic and socioeconomic factors in HIV infected individuals with positive and negative anti-HEV (IgG), followed in the DIP of the HC / UFPE, from 2016 to 2017.

Variables	HIV/Anti-HEV (IgG) positive n(%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negative n(%)	OR** (IC 95%)***	P value*
Sex[#]				
Male	12/15(80%)	229/351 (65,24)	0.4693 (0, 1299 a 1,696)	0.2806
Female	3/15 (20%)	122/351 (34,76)	-	-
Age[#]				
18 -49	8/15 (53,34)	253/351	2.259 (0.7976 a 6.398)	0.1441
>50	7/15 (46,66)	98/351	-	-
Ethnicity^{##}				
White	2/15 (13,33)	76/351 (21,30)	-	-
Black	2/15 (13,33)	68/351 (19,1)	-	-
Brown	11/15 (73,34)	207/351 (19,1)	-	0.5381
Marital Status^{##}				
Single	6/15 (40)	198/351 (55,74)	-	0.6848

Married	5/15 (33,34)	91/351 (26,23)	-	-
Divorced	1/15 (6,66)	20/351 (5,74)	-	-
Years of study ^{##}				
0	1/15 (6,67)	28/351 (7,92)	-	-
1a 8	7/15 (46,66)	115/351 (33,34)	-	0.0110
9 a 13	6/15 (40,00)	53/351 (16,12)	-	-
>13	1/15 (6,67)	155/351 (42,62)	-	-
Piped water [#]				
Sim	14/15 (93,34)	345/351 (98,09)	4.107 (0.4625 to 36.48)	0.2558
Não	1/15 (6,66)	6/351 (1,91)	-	-
Search for other water sources ^{##}				
Wells	8/15 (53,34)	190/351 (54,10)	-	-
Rivers	1/15 (6,66)	44/351 (12,30)	-	0.7427
Running water only	6/15 (40,00)	117/351 (33,60)	-	-

* P value for the chi-square test or fisher's exact test; ** Odds Ration; *** CI - Confidence interval; **** Values referring to mean age with standard deviation between parentheses; # Statistical test used Fisher's exact test; ## Statistical test used Chi-square; ### ANOVA Test.

Table 2 shows the univariate analysis of the behavioral variables of HIV-infected individuals with anti-HEV (IgG) positivity and without positivity.

Table 2. Univariate analysis of behavioral factors in HIV-infected individuals with positive and negative anti-HEV (IgG), followed in the DIP of HC / UFPE, from 2016 to 2017.

Variables	HIV/Anti-HEV (IgG) positive n(%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negative n(%)	OR** (IC 95%) ***	P value*
Meat consumption of Pig [#]				
Yes	14/15 (93,34)	337/351 (95,90)	1.719 (0.2109 a 14.02)	0.4729
No	1/15 (6,66)	14/351 (4,10)	-	-
Direct contact with pigs [#]				
Yes	9/15 (60)	205/351 (58,40)	0.9361 (0.3260 to 2.688)	1.0000
No	6/15 (40)	146/351 (41,60)	-	-
Oral-anal sex practice [#]				
Yes	9/15 (60)	83/351 (23,64)	0.9224 (0.8604 a 0.9889)	0.0036
No	6/15 (40)	268/351 (76,36)	-	-
Sexual orientation ^{##}				
Homosexual	1/15 (6,67)	88/351 (25,07)	-	-
Bisexual	1/15 (6,67)	35/351 (9,97)	-	-
Heterosexual	13/15 (86,66)	228/351 (64,96)	-	0.2026
Sex with Same Sex [#]				
Yes	3/15 (26,66)	136/351 (38,74)	2.319 (0.6354 a 8.467)	0.2647
No	11/15 (73,34)	215/351 (61,26)	-	-
Injectable Drugs Use [#]				
Yes	1 (6,66)	6/351 (1,71)	0.8919 (0.6586 a 1.208)	0.2558
No	14 (93,34)	345/351 (98,26)	-	-
Blood				

transfusion #					
Yes	2/15 (13,34)	89/351 (25,35)	-	-	
No	13/15 (86,66)	262/351 (74,65)	1.027 (0.9858 to 1.069)	0.3749	
Travel outside Brazil #					
Yes	2/15 (13,34)	36/351 (10,25)	-	-	
No	13/15 (86,66)	315/351 (89,75)	0.9865 (0.9123 to 1.067)	0.6612	

* - P value for chi-square or fisher exact test; ** - OR: Odds Ratio; *** - CI - Confidence interval; # Statistical test used Fisher's exact test; ## Statistical test used Chi-square.

Table 3 shows the medians of laboratory and clinical variables analyzed in HIV-infected individuals with anti-HEV (IgG) positivity and without positivity.

Table 3. Univariate analysis of laboratory and clinical factors in HIV infected individuals with positive and negative anti-HEV (IgG), followed in the DIP of the HC / UFPE, from 2016 to 2017.

Variables	HIV/Anti-HEV (IgG) positive n(%)	HIV/Anti-HEV (IgG) negative n(%)	OR** (IC 95%)***	P value*
First count TCD4 (cells/mm³)#				
≥ 200	11 (73,34)	210 (53,83)	0,54 (0.17 a 1.73)	0.1640
< 200	4 (26,66)	141 (40,17)	-	-
Last count TCD4 (cells/mm³)[†]				
≥ 200	14 (93,34)	303 (82,35)	0,45 (0.05 - 3.50)	0.8235
< 200	1 (6,66)	48 (17,65)	-	-
First viral load of HIV (copies/ml)#				
≥ 150.000	2 (13,34)	296 (84,33)	1.22 (1.094 - 1.379)	0.1501
< 150.000	13 (86,66)	55 (15,67)	-	-
Last HIV viral load (copias/ml)#				
Detectable	4 (26,66)	101 (28,78)	1,11 (0.34 - 3.57)	0.9641
Undetectable	11 (73,34)	250 (71,22)	-	-
Median Time of HIV diagnosis (months)###	78 (12 – 240)	72 (1 – 300)	-	0.8404
Median time to use ART (months)###	78 (1 – 240)	60 (1 – 30)	-	0.8672
Use of ART				
Yes	14	337	1,71 (0,21 – 14,02)	0,4729
No	1	14	-	-

* Value of p; ** - OR: OddsRatio; *** CI - Confidence interval; [†] Statistical test used Fisher's exact test; ^{###} Statistical test used Chi-square; ^{###} Kruskal-Wallis statistical test.

The variables that showed association with the outcome after the univariate analysis, with p value <0.25, were selected to compose the multivariate analysis, in which the logistic models were adjusted. After the multivariate analysis, the oral-anal sex practice

variable was associated with anti-HEV (IgG) seropositivity in individuals with anti-HEV (Table 4)

Table 4. Multivariate analysis of the variables in HIV-infected individuals with positive and negative anti-HEV (IgG).

Variables	HIV/Anti-HEV (IgG) positive n(%)	HIV/ Anti-HEV (IgG) negative n(%)	OD** (IC 95%) ***	P value*
Oral-anal sex practice[#]				
Yes	9/15 (60)	89/351 (25,35)	6,64 (2,12 – 20,80)	0,0012
No	6/15 (40)	268/351 (74,65)	-	-
Age				
18 - 50	8/15 (53,34)	253/351 (72,08)	0,46 (0,15 – 1,40)	0,1750
>50	7/15 (46,66)	98/351 (27,92)	-	-
Years of study[#]				
0	1/15(6,67)	28/351 (7,92)	-	-
1 - 8	7/15(46,66)	115/351 (33,34)	1,52 (0,84 – 2,74)	0,1608
9 - 13	6/15 (40)	53/351 (16,12)	-	-
> 13	1/15 (6,67)	155/351 (42,62)	-	-
First HIV viral load[#]				
> 150.000	2/15 (13,34)	296/351 (84,33)	1,75 (0,49 – 6,19)	0,3801
≤ 150.000	13/15 (86,66)	55/351 (15,67)	-	-
First Count TCD4[#]				
> 200	11/15 (73,34)	210/351 (59,83)	0,99 (0,99 – 1,0006)	0,2088
≤ 200	4/15 (26,66)	141/351 (40,17)	-	-
Sexual Orientation^{##}				
Homosexual	1/15 (6,67)	88/351 (25,07)	-	-
Bisexual	1/15 (6,67)	35/351 (9,97)	-	-
Heterosexual	13/15 (86,66)	228/351 (64,96)	0,41 (0,14 – 1,19)	0,1024
Injectable Drug Use[#]				
Yes	1/15 (6,67)	6/351 (1,71)	2,96 (0,24 – 36,02)	0,3932
No	14/15 (93,33)	345/351 (98,29)	-	-
Piped water[#]				
Sim	14/15 (93,33)	345/351 (98,29)	0,22 (0,02 – 2,37)	0,2124
Não	1/15 (6,67)	6/351 (1,71)	-	-

* adjusted p-value after multivariate logistic regression analysis. ** Confidence interval readjusted after multivariate analysis by logistic regression. [#] Statistical test used Fisher's exact test; ^{##} Statistical test used Chi-square.

Discussion

In people living with HIV/aids (PLHA), the prevalence of anti-HEV (IgG) varies according to geographic area, and chronicity of hepatitis E is also reported in this population (CRUM-CIAFLONE et al., 2012; PISCHKI et al. 2014). This is the first study carried out in the Northeast region, which estimated the prevalence of anti-HEV (IgG) in PLHA. According to data from the CDC (2017), countries with prevalences lower than

25% are classified as endemic. In the present study, the results of the present study were similar to those of the United States (CRUM-CYANFLONEET et al., 2012) and France (RENOU et al., 2010; KABA et al. However, in spite of the low consumption of pork, even though it is a large pork producer (MARÇAL et al., 2016), the prevalence was similar to that of the countries mentioned. The only Brazilian study carried out in São Paulo showed a prevalence of 10.7% of anti-HEV (IgG) in PLHA and 1.4% of anti-HEV (IgM), suggesting the occurrence of recent infection and virus population in the southeast region of the country (FERREIRA et al., 2018).

The HEV RNA was not identified in our molecular analysis, corroborating with the study by Ferreira et al. (2018) that did not find viral RNA, even with anti-HEV positivity (IgM and IgG). In our study no IgM antibody analysis was performed.

The risk factors associated with anti-HEV (IgG) positivity in PLHA are still poorly described. In the research, at age, it was not associated with HEV positivity, and can be explained by the fact that the population is mostly made up of people under 50 years of age, corroborating with studies suggesting a lower risk of infection in younger people due to and to the improvement of health and socioeconomic conditions (HOOFNAGLE et al., 2012; RAPICETA et al., 2012, POLITOU et al., 2015, NIV et al. 2014). However, increasing age seems to predispose to HEV infection, according to Joualaei et al. (2015) that showed an association of anti-HEV (IgG) positivity in PLHA in individuals over 50 years of age, and with Rivero-Juarez et al. (2014) who found the mean age of the individuals of 50, 7.

In the univariate analysis, the positivity for the anti-HEV was shown to be associated with individuals who had one to eight years of study and the practice of oral-anal sex, corroborating with Pineda et al., (2014). The other socio-demographic risk factors analyzed were not shown to be associated with HEV anti-HEV positivity, corroborating with literature data (KEANE et al., 2012; PINEDA et al. 2014;). Regarding the socioeconomic factors, no association of any of these with the HEV seropositivity was found. However, low sanitary and economic condition was reported as a risk factor for HEV in individuals with schistosomiasis in Pernambuco, by Passos-Castilho et al. (2017), suggesting that even a different population, this factor may favor the acquisition of the virus.

In the multivariate analysis, the practice of oral-anal sex has shown a 6.64-fold higher chance of HEV acquisition in HIV-infected individuals, suggests that this practice may be a route of virus transmission, corroborating studies by Renou et al., (2010) and

Jouale et al., (2015), who demonstrated that this type of sexual practice is a risk factor for anti-HEV (IgG) positivity, as well as for other enteric infections, citing giardia as an example (RENOU et al. al., 2010).

Behavioral variables such as injecting drug use and sexual orientation were not associated with anti-HEV (IgG) positivity in our study, corroborating with studies that demonstrated that these risk factors do not predispose to anti-HEV positivity (IgG) in PVHA (NG et al., 2000, POLITOU et al., 2015, DEBES et al., 2016). However, the possibility of parenteral transmission can not be ruled out, since the use of a shared syringe has been reported in Pakistan (SIDDIQUI et al., 2005) and in Rio de Janeiro Trinta et al. (2001) reported prevalence of anti-HEV in injecting drug users.

Regarding TCD4 lymphocyte count, in our study, no association with anti-HEV (IgG) positivity was found, but conversely, studies show that this factor facilitates the dissemination of HEV, making it difficult to eliminate it and leading to chronification of hepatitis E (SUNEETHA et al., 2012; POUTI et al., 2012).

Thus, prevalence studies are needed in Brazil to obtain more information about virus circulation in other regions of the country, since HEV infection in PLHIV can chronify and cause various diseases such as cirrhosis, fulminant hepatitis and death.

Conclusions

Prevalence and behavioral risk factors, such as chicken meat consumption and the practice of ora-anal sex, were first reported in the Northeast region of PLHA, and these are associated with anti-HEV (IgG) deposition in this population.

The other socio-demographic, socioeconomic, laboratorial and clinical risk factors were not shown to be associated with HEV anti-HEV (IgG) positivity.

References

- CRUM-CIANFLONE, N.F.; CURRY, J.; DROBENIUC, J.; WEINTROB, A.; LANDRUM, M.; GANESAN, A.; BRADLEY, W.; AGAN, B.K.; KAMILI, S. Hepatitis E vírus infection in HIV-infected persons. **Emerg Infect Dis.** 2012; 18:502–506.
- DALTON, H.R.; BENDALL, R.; IJAZ, S.; BANKS, M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. **Lancet Infect Dis.** 2008;8(11):698-709.

DEBES, J. D.; PISANO., M. B.; LOTTO, M.; RE, V. Hepatitis E virus infection in the HIV – positive patient. **Journal of Clinical Virology**.2016. 80 102–106.

FERREIRA, A. C.; GOMES-GOUVEA, M.S.; LISBOA-NETO, G.; MENDES-CORREA, M. C. J.; PICONE, C. M.; SALLES, N. A.; MENDRONE-JUNIOR, A.; CARRILHO, F. J.; PINHO, J. R. R. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Arch Virol**.2017DOI 10.1007/s00705-017-3562-3.

FIELD, T.; SARFO, F. S.; ZOUFALY, A.; PHILLIPS, R. O.; BURCHARD, G.; LUNZEN, J. V.; JOCHUM, J.; CHADWICK, D.; AQASON, C.; CLAUSSEN, L.; DROSTEN, C.; DREXLER, J. F.; EIS-HUBINGER, A. M. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. **Journal of Clinical Virology**. 2013; 58 18– 23.

HOOFNAGLE JH, NELSON KE, PURCELL RH. HEPATITIS E. **N ENGL J MED**. 2012; 367(13): 1237–1244.

HUANG, F.F.; HAQSHENAS, G.; GUENETTE, D.K.; HALBUR, P.G.; SCHOMMER, S.K.; PIERSON, F.W.; TOTH, T.E.; MENG, X.J. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. **Journal of clinical microbiology**. 2002, 40(4), pp.1326-1332.

JARDI, R.; CRESPO, M.; HOMS, M.; VAN DEN EYNDE, E.; GIRONES, R.; RODRIGUEZ-MANZANO, J.; CABALLERO, A.; BUTI, M.; ESTEBAN, R.; RODRIGUEZ-FRIAS, F. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. **HIV Medicine**. 13, 379–383, 2012. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2011.00985.x

KEANE, F.E.; GOMPELS, M.; BENDALL, R.P.; DRAYTON, R.; JENNINGS, L.; BLACK, J.; BARAGWANATH, G.; LIN, N.X.; HENLEY,W.E.; NGUI,S-L.; S IJAZ, S.; DALTON, H.R. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection.**HIV Medicine**. 2012; 13, 83–88. DOI: 10.1111/j.1468 1293.2011.00942.x.

KUNIHOLM, M.H; ONG, E.; HOGEMA, B.M.; KOPPELMAN, M.; ANASTOS, K.; PETERS, M. G.; SEABERG, E. C; CHEN, Y.; NELSON, K.E.; LINNEN, J. M. Acute and Chronic Hepatitis E Virus Infection in Human Immunodeficiency Virus-Infected U.S. Women. American Association for the study of liver diseases, **HEPATOLOGY**. 2016; VOL. 63, NO. 3.

MARÇAL, D. A.; DE ABREU, R. C.; CHEUNG, T. L. KIEFER, C. CONSUMO DA CARNE SUÍNA NO BRASIL: ASPECTOS SIMBÓLICOS COMO DETERMINANTES DOS COMPORTAMENTOS. **Rev. Agro. Amb.** v. 9, n. 4, p. 989-1005, out./dez. 2016.

MENG, X.J.; PURCELL, R.H.; HALBUR, P.G.; LEHMAN, J.R.; WEBB, D.M.; TSAREVA, T.S.; HAYNES, J.S.; THACKER, B.J.; Emerson, S.U.. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 1997, 94(18), pp.9860-9865.

MONTALVO, M. C.; VILLALBA, M.; GUAN, A. PÉREZ, M.B. CORREDOR, S.S. FROMETA, A.GUTIÉRREZMORENO, et al., Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in two large communities in Havana, Cuba. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.** 2010; 104(12) 772–776.

NG, K.P.; HE, J.; SAW, T. L.; LYLES, C. M. A seroprevalence study of viral hepatitis E infection in human immunodeficiency virus type 1 infected subjects in Malaysia. **Med. J. Malaysia**. 2000; 55 58–64.

PAYNE, C.J.; ELLIS, T.M.; PLANT, S.L.; Gregory, A.R.; Wilcox, G.E. Sequence data suggests big liver and spleen disease virus (BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. *Vet Microbiol* 1999; **68**: 119–25.

PÉRON JM, DALTON H, IZOPET J, KAMAR N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin?. **J Hepatol**. 2011; 54(6):1323–4; author reply 1324.

PISCHKE, S.; BEHRENDT, P.; BOCK, C.T.; JILG, W.; MANNS, M.P.; WEDEMEYER, H. Hepatitis E in Germany – an under-reported infectious disease. **Dtsch Arztebl Int**. 2014; 111: 577–583.

PINEDA, J. A.; CIFUENTES, C.; PARRA, M.; MERCHANTE, N.; PÉREZ-NAVARRO, E.; RIVERO-JUÁREZ, A.; MONJE, P.; et al., Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. **AIDS** **28**. 2014; 1931–1937.

PUOTI, M. et al. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients. **Semin Liver Dis**, v. 32, n. 2, p. 103–113, 2012.

RAPICETTA, M.; MONARCA, R.; KONDILI, L.A.; CHIONNE, P.; MADONNA, E.; MADEDDU, G.; et al., Hepatitis E virus and hepatitis A virus exposures in an apparently healthy high-risk population in Italy. **Infection**. **2013**; 41 (1) 69–76.

RENOU, C.; LAFEUILLADE, A.; CADRANEL, J.F.; PAVIO, N.; PARIENTE, A.; ALLEGRE, T.; POGGI, C.; PENARANDA, G.; CORDIER, F.; NICAND, E. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. **AIDS (London, England)**. 2010;24:1493–1499.

RIVERO-JUAREZ, A.; MARTINEZ-DUEÑAS, L.; MARTINEZ-PEINADO, A.; CAMACHO, A.; CIFUENTES, C.; GORDON, A.; FRIAS, M.; et al. High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients, **J. Infect.** 2015; 70 624–630

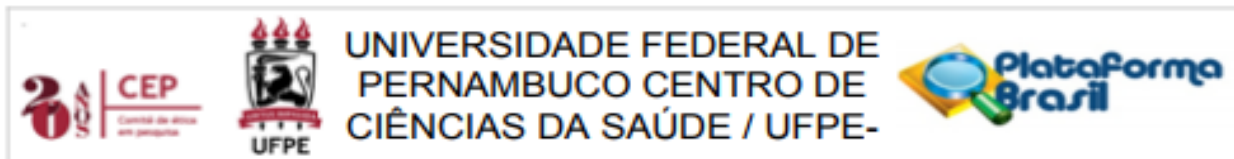
SANTOS, D. L.; FILHO, E. F. O.; PINTO, M. A.; HEPATITE E NO BRASIL E NO MUNDO: REVISÃO DE LITERATURA. **Vet. e Zootec.** 2013; set.; 20(3): ppp-ppp.

SUNEETHA PV, PISCHKE S, SCHLAPHOFF V ET AL. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. **Hepatology** (Baltimore, MD). 2012; 55(3): 695–708

TRINTA, K.S.; LIBERTO, M.I.; DE PAULA, V.S.; YOSHIDA, C.F.; GASPAR, A.M.. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. **2001**; 96: 25-29.

VITRAL, C.L.; PINTO, M.A.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; KHUDYAKOV, Y.E.; DOS SANTOS, D.R.; GASPAR, A.M. Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2005;100(2):117-22.

ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/aids EM SERVIÇO DE REFERENCIA DE PERNAMBUCO NO PERÍODO DE 2016 A 2017

Pesquisador: LUAN ARAUJO BEZERRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65623017.0.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.019.487

Apresentação do Projeto:

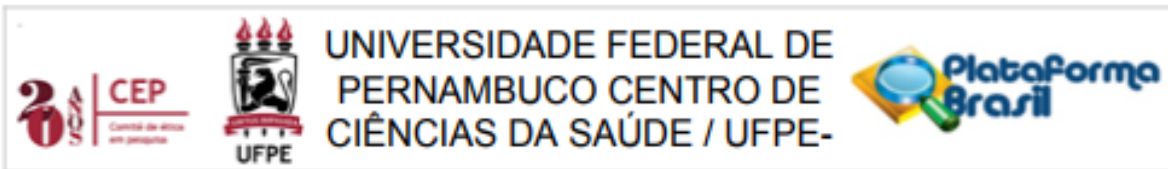
Trata-se de um projeto de mestrado apresentado à pós graduação em Medicina Tropical, pelo aluno LUAN ARAUJO BEZERRA sob a orientação da Profª Drª Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Estimar a soroprevalência e descrever os fatores de risco associados à infecção pelo Vírus da Hepatite E (HEV) em pessoas vivendo com HIV/aids acompanhadas no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de janeiro de 2016 a agosto de 2017.

- 1 - Estimar a prevalência do anti-HEV (IgG) em PVHA.
- 2 - Caracterizar a amostra quanto os fatores sociodemográficos, comportamentais e biológicos em PVHA;
- 3 - Associar a infecção pelo HEV em PVHA com os fatores sociodemográficos (sexo, idade, etnia, anos de estudo, estado civil);
- 4 - Associar a infecção pelo HEV em PVHA com os fatores socioeconômicos (uso de água encanada, uso de outras fontes de água);

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.019.487

- 5 - Associar a infecção pelo HEV em PVHA com os fatores comportamentais (consumo de carne de porco, consumo de carne de galinha, contato direto com porcos, contato direto com galinhas, viagem para fora do Brasil, prática do sexo oral-anal, orientação sexual, uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue);
- 6 - Associar a infecção pelo HEV em PVHA com os fatores biológicos (contagem de linfócitos TCD4 e a carga viral do HIV);
- 7 - Associar a infecção pelo HEV em PVHA com as variáveis clínicas (uso e tempo da TARV).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

1 - Existe o risco de constrangimento porém o pesquisador refere que será minimizado com a realização da entrevista em sala reservada e de modo individual. 2 - Com relação ao risco decorrente da punção venosa o pesquisador refere que será minimizado através realização do procedimento com material adequado e por profissionais experientes.

O benefício direto será um diagnóstico precoce da presença do vírus da hepatite E, que inclusive ainda não está disponível no serviço público, e essa informação chegando ao médico assistente poderá auxiliá-lo a decidir sobre a conduta clínica neste caso. O benefício indireto será o acréscimo de mais informações sobre as infecções virais no contexto das pessoas vivendo com HIV/aids.

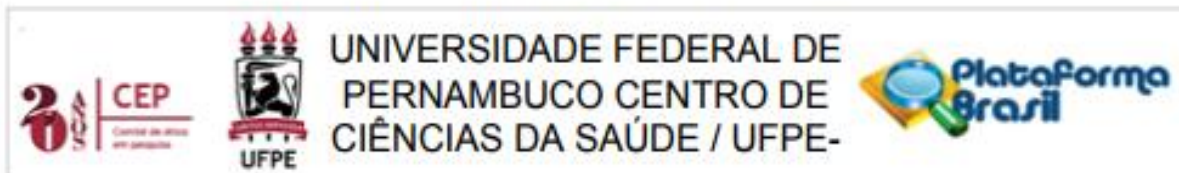
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal. O tema é relevante uma vez que pacientes infectados pelo HIV podem desenvolver um quadro de hepatite fulminante quando coinfectados com o vírus da hepatite E. Deste modo o conhecimento sobre a soroprevalência do referido vírus e os fatores de risco associados na população estudada poderão contribuir para adoção de medidas preventivas e terapêuticas em pessoas vivendo com HIV/aids.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1 - Folha de rosto devidamente datada, assinada e carimbada; 2 - Cartas de anuência do Serviço de DIP/HC e do SAME com o visto do Chefe da Unidade de Gerenciamento da Produção Científica, do Núcleo de Apoio à pesquisa HC/UFPE; 3 - Autorização para uso de dados; 4 - termo de

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.019.487

confidencialidade; 5 - TCLE adequado; 6 - Lattes dos pesquisadores anexados; 7 - Projeto em ambos os formatos adequados.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

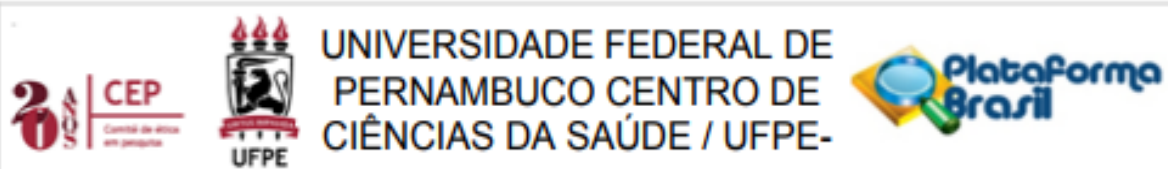
Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.019.487

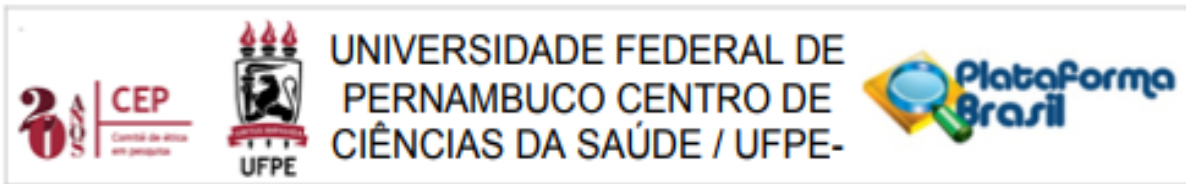
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_868460.pdf	07/04/2017 11:28:53		Aceito
Outros	CARTADERESPOTAASPENDENCIAS.doc	07/04/2017 11:25:22	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	07/04/2017 11:19:28	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADOLUANARAUJO BEZERRA.doc	07/04/2017 11:19:07	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	DeclaracaoVinculo.pdf	13/03/2017 11:09:02	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	curriculojuliana.pdf	10/03/2017 12:42:15	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	curriculoDayvson.pdf	10/03/2017 12:41:21	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	curriculoMarcella.pdf	10/03/2017 12:40:44	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	CurriculoMelayne.pdf	10/03/2017 12:40:13	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	curriculoThaisa.pdf	10/03/2017 12:38:06	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	curriculoViviane.pdf	10/03/2017 12:35:46	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	curriculoYan.pdf	10/03/2017 12:34:58	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	AutorizacaoDoUsoDeDados.pdf	09/03/2017 15:23:02	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	TERMODECONFIDENCIALIDADE.pdf	09/03/2017 15:20:32	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	CurriculoDoOrientando.pdf	09/03/2017 15:19:20	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	CurriculoOrientador.pdf	09/03/2017 15:16:09	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	CartaDeAnuenciaDIP.pdf	09/03/2017 15:15:24	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Outros	CartaDeAnuenciaSAME.pdf	09/03/2017 15:14:22	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaAssinada.pdf	09/03/2017 14:05:26	LUAN ARAUJO BEZERRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.019.487

Não

RECIFE, 18 de Abril de 2017

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br