



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Médicas
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

GABRIEL GALINDO CUNHA

**ANÁLISE DE SOROPREVALÊNCIA (IGG) E FATORES DE RISCO PARA O
VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS À DOAÇÃO E DOADORES DE
SANGUE DE UM HEMOCENTRO DE PERNAMBUCO NO ANO DE 2021**

**RECIFE
2022**

GABRIEL GALINDO CUNHA

**ANÁLISE DE SOROPREVALÊNCIA (IGG) E FATORES DE RISCO PARA O
VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS À DOAÇÃO E DOADORES DE
SANGUE DE UM HEMOCENTRO DE PERNAMBUCO NO ANO DE 2021**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre. Área de concentração : Medicina Tropical.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Coorientador: Dr. José Valter Joaquim Silva Júnior

RECIFE
2022

Catálogo na fonte:
Elaine Freitas, CRB4:1790

C972a	Cunha, Gabriel Galindo Análise de soroprevalência (IgG) e fatores de risco para o vírus da hepatite E (HEV) em candidatos à doação e doadores de sangue de um hemocentro de Pernambuco no ano de 2021 / Gabriel Galindo Cunha . – 2022. 60 p. ; il. Orientadora: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho. Coorientador: José Valter Joaquim Silva Júnior. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2022. Inclui referências e anexo. 1. Hepatite. 2. Hepatite E. 3. Brasil. 4. Doadores de Sangue. 5. Estudos soropidemiológicos. I. Coêlho, Maria Rosângela Cunha Duarte. (orientadora). II. Silva Júnior, José Valter Joaquim (coorientador). III. Título. 616.9792 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 118)
-------	---

GABRIEL GALINDO CUNHA

**ANÁLISE DE SOROPREVALÊNCIA (IGG) E FATORES DE RISCO PARA O VÍRUS
DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS À DOAÇÃO E DOADORES DE
SANGUE DE UM HEMOCENTRO DE PERNAMBUCO NO ANO DE 2021**

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: 22/02/2022.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Débora Regina Lopes dos Santos (Examinadora Externa)
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

Profa. Dra. Regina Célia Moreira (Examinadora Externa)
Instituto Adolfo Lutz (IAL-SP)

Dedico este trabalho aos meus pais Sheyla e Milton por todo apoio que eles me oferecem desde que nasci, a minha vó paterna Cordélia que sempre me ajudou com o que eu precisava, a minha companheira Isabelly e a todos os meus amigos que compartilharam essa jornada comigo, a todos vocês um muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a todas as oportunidades que foram me dadas ao longo do meu caminho, agradeço a todas as forças que me foram concedidas para continuar seguindo, pensando, criando e executando meus objetivos por todo esse tempo.

A meus pais, Sheyla e Milton pelo apoio emocional e físico, sempre me incentivando e me dando condições para que eu pudesse exercer minhas atividades, nunca faltando amor nem condições para meus objetivos. A minha vó paterna Cordélia, que sempre me ajudou em tudo o que eu precisava.

À Prof. Dra. Rosângela Cunha Duarte Coêlho que é uma ótima orientadora e companheira de trabalho, que me ajudou dando todo o incentivo no desenvolvimento do projeto, acreditando na minha capacidade, me tornando mais maduro e crítico com o repasse de sua experiência.

Ao meu coorientador Dr. José Valter Joaquim Silva Júnior que me auxiliou muito no projeto, e com sua experiência e me fez amadurecer como crítico e pesquisador.

A todos do Setor da Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami (LIKA/UFPE) que me auxiliaram nessa jornada Luan Araújo, que me deu apoio, me ensinou muitas coisas e me incentivou; Yan Charles e Gabriela Rodrigues que foram companheiros de laboratório e sempre me acolheram bem.

A Ana Cristina e toda equipe do laboratório NAT do HEMOPE, além de toda equipe de enfermeiras e técnicas de enfermagem que foram muito gentis e receptivas, e tornaram meu dia a dia da pesquisa algo leve e tranquilo de se fazer.

A Isabelly Leite que sempre esteve junto me incentivando, me elogiando não os meus feitos, me dando forças para continuar seguindo em frente, tornando minha vida mais leve. A todos os meus amigos Danizia, Augusto, Carol, Luiz, Rafael e todos outros que tornavam meu cotidiano divertido, e me incentivando também.

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

A CAPES e ao CNPq.

RESUMO

A hepatite causada pelo vírus da hepatite E (Hepatitis E vírus, HEV) é responsável por 3,3% das mortes por hepatite no mundo. Embora a transmissão oral seja a principal rota de infecção por HEV, o vírus também pode ser transmitido de forma parenteral, como na transfusão sanguínea. Indivíduos que precisam de tratamentos com produtos hemoterápicos, por sua vez, frequentemente apresentam um quadro de imunodepressão, o que pode aumentar a chance de doença grave e morte por HEV. Apesar desse contexto, os bancos de sangue do Brasil não fazem triagem para HEV, sendo também raros os estudos epidemiológicos nessa população alvo no país. Dessa forma, o objetivo do estudo foi analisar a soroprevalência e fatores de risco para a infecção por HEV em candidatos à doação e doadores de sangue da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) entre maio e novembro de 2021. Para isso, 996 indivíduos foram entrevistados quanto às características socioeconômicas, sociodemográficas e comportamentais e também foram analisados quanto à presença de IgG anti-HEV. As associações entre a soropositividade e potenciais fatores de risco foram analisadas por odds ratio (OR) e p-values. A medida de significância foi determinada pelo teste Chi-square (χ^2). Os testes foram realizados com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. A prevalência de IgG anti-HEV encontrada em nosso estudo foi de 0,9% (9/996), sendo 77,77% (7/9) em doadores regulares de sangue. Em relação aos fatores de risco, nós identificamos uma associação entre a soropositividade para HEV e o sexo masculino (OR: 11,65; IC: 0,675 a 200,9; $p = 0,0192$) e renda superior a R\$ 20.000 (vinte mil reais) ($p = 0,0002$). Por fim, esse estudo foi o primeiro a demonstrar a soroprevalência para HEV nos doadores de sangue do estado de Pernambuco, Brasil, reforçando, assim, a necessidade de triagem do vírus nos hemocentros do país.

Palavras-chave: hepatite; hepatite E; Brasil; doação de sangue; soroprevalência.

ABSTRACT

Hepatitis caused by the hepatitis E virus (HEV) is responsible for 3.3% of hepatitis deaths worldwide. Although oral transmission is the main route of HEV infection, the virus may also be transmitted parenterally, e.g. in blood transfusion. Individuals who need blood products are often immunosuppressed, which may increase the risk of both severe disease and death by HEV. Despite this context, blood banks in Brazil do not screen for HEV infection, and epidemiological studies on this population are rare in the country. Herein, we analyzed the seroprevalence and risk factors for HEV infection in donor candidates and blood donors of the Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) between May and November 2021. For this, 996 individuals were interviewed regarding socioeconomic, sociodemographic and behavioral characteristics and were also analyzed for anti-HEV IgG. Associations between seropositivity and potential risk factors were analyzed by odds ratios (OR) and p-values. The significance measure was determined by the Chi-square test (χ^2). The tests were performed with a significance level of 5% and a confidence interval of 95%. The prevalence of anti-HEV IgG found in our study was 0.9% (9/996), with 77.77% (7/9) in regular blood donors. Regarding risk factors, we identified an association between HEV seropositivity and male sex (OR: 11.65; CI: 0.675 to 200.9; $p = 0.0192$), as well as between HEV seropositivity and income higher than BRL 20,000 ($p = 0.0002$). Finally, to the best of our knowledge, this study was the first to report the seroprevalence for HEV in blood donors in Pernambuco state, Brazil, thus reinforcing the need for virus screening in the country's blood centers.

Key-words: Hepatitis; Hepatitis E; Brazil; Blood donation; Soroprevalencia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação dos vírions do HEV.....	16
Figura 2 - Organização do genoma do HEV.....	17
Figura 3 - Ciclo replicativo do HEV.....	18
Figura 4 - Padrões epidemiológicos do HEV.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise univariada dos fatores sociodemográficos e socioeconômicos dos candidatos à doação e doadores de sangue do HEMOPE no período de abril a novembro de 2021.....	39
Tabela 2 - Análise univariada dos fatores comportamentais dos candidatos à doação e doadores de sangue do HEMOPE no período de abril a novembro de 2021.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HEV	Anticorpo contra o vírus da Hepatite E
EASL	Associação Europeia para Estudo do Fígado que deriva do inglês: <i>European Association for the Study of the Liver</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático
HAV	Vírus da Hepatite A
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HEMOPE	Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco
HEV	Vírus da Hepatite E
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSP90	proteína do choque térmico 90
HSPGs	proteoglicanas de sulfato de heparano
HTLV	Vírus-T linfotrófico humano
ICTV	Comitê internacional de taxonomia Viral deriva do inglês <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ORF	<i>Do inglês Open Reading Frames</i>
RdRp	RNA-dependente RNA polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reação em Cadeia de Polimerase por transcriptase reversa
WHO	<i>Do inglês World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HEV.....	16
2.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO POR HEV	19
2.3	DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HEV	20
2.4	TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO HEV	20
2.5	EPIDEMIOLOGIA DO HEV	21
2.5.1	Epidemiologia do HEV em doadores de sangue	24
3	FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DA PESQUISA	27
4	OBJETIVOS	28
4.1	GERAL:	28
4.2	ESPECÍFICOS:	28
5	METODOLOGIA.....	29
5.1	DESENHO DO ESTUDO	29
5.2	POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO	29
5.3	CÁLCULO AMOSTRAL.....	29
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
5.5	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	29
5.5.1	Variável dependente.....	30
5.5.2	Variáveis independentes	30
5.6	RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES E COLETA DE DADOS....	31
5.7	DETECÇÃO DE IGG ANTI-HEV	31
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
6	ASPECTOS ÉTICOS.....	33
7	RESULTADOS	34
7.1	ARTIGO.....	34
7.2	INTRODUÇÃO	34
7.3	METODOLOGIA.....	36
7.3.1	Desenho, local e população de estudo.....	36
7.3.2	Cálculo amostral.....	37
7.3.3	Detecção de IgG anti-HEV	37
7.3.4	Análise estatística	37

7.4	RESULTADOS	38
7.5	DISCUSSÃO	41
8	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS.....	45
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA MAIORES DE 18 ANOS.....	52
	APÊNDICE B – FORMULÁRIO DA PESQUISA	54
	ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA DO HEMOPE.....	56

1 INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da hepatite E (*Hepatitis E virus*, HEV) apresenta-se na maioria dos casos de forma assintomática, porém o vírus ainda é um dos grandes responsáveis pelos quadros de icterícia, estando relacionado a 3,3% das mortes por hepatite no mundo (WHO, 2021). Além da transmissão pela ingestão de água ou alimentos contaminados, o HEV também pode ser transmitido pela via parenteral; uma das prováveis vias relacionada à manutenção do vírus em diversos países (BI et al., 2020).

Na Europa, por exemplo, de acordo com a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (*European Association for the Study of the Liver*, EASL) (2019), a frequência da infecção por HEV em candidatos a doadores de sangue é muito mais elevada do que pelo vírus da hepatite B (*Hepatitis B virus*, HBV), C (*Hepatitis C virus*, HCV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human immunodeficiency virus*, HIV). No Brasil, há relatos de transmissão do HEV em populações que recebem hemoterapia e que dependem de produtos hemoterápicos (SLAVOV et al., 2019). No entanto, apesar da prevalência média da infecção por HEV em doadores de sangue ser maior do que na população geral (6% e 7%, respectivamente), ainda não há uma descrição clara quanto aos fatores de risco para infecção do HEV em doadores de sangue (TENGAN et al., 2019).

Em relação às características e fatores de risco relacionados à infecção por HEV na população geral, muitos estudos descrevem o sexo masculino como o mais acometido, além de um maior risco de infecção por HEV à medida que a idade aumenta (KMUSH et al., 2014; FEARON et al., 2017; SMITH et al., 2021). Outros fatores que podem estar relacionados à infecção pelo HEV são a existência de um sistema sanitário inadequado e o acesso à água ou a alimentos inadequados para o consumo, os quais podem ter mais ou menos importância a depender do genótipo viral prevalente na região (KHUROO et al., 2016; CAPAI et al., 2017; SMITH et al., 2021; RAJI et al., 2022).

A prevalência da infecção por HEV em doadores de sangue nas diversas regiões do Brasil também continua desconhecida (TENGAN et al., 2019). O único

estudo de soroprevalência em doadores de sangue realizado no Nordeste, na Bahia, mostrou uma prevalência de 2% de IgG anti-HEV (PARANÁ et al.,1997). Por outro lado, Pandolfi et al. (2017) encontraram uma prevalência de 40,2% de IgG anti-HEV em doadores de sangue no Sul do Brasil, uma das maiores do país, sugerindo que a região poderia ser endêmica para o vírus e que a soroprevalência para HEV pode variar consideravelmente a depender da região do Brasil e da população analisada.

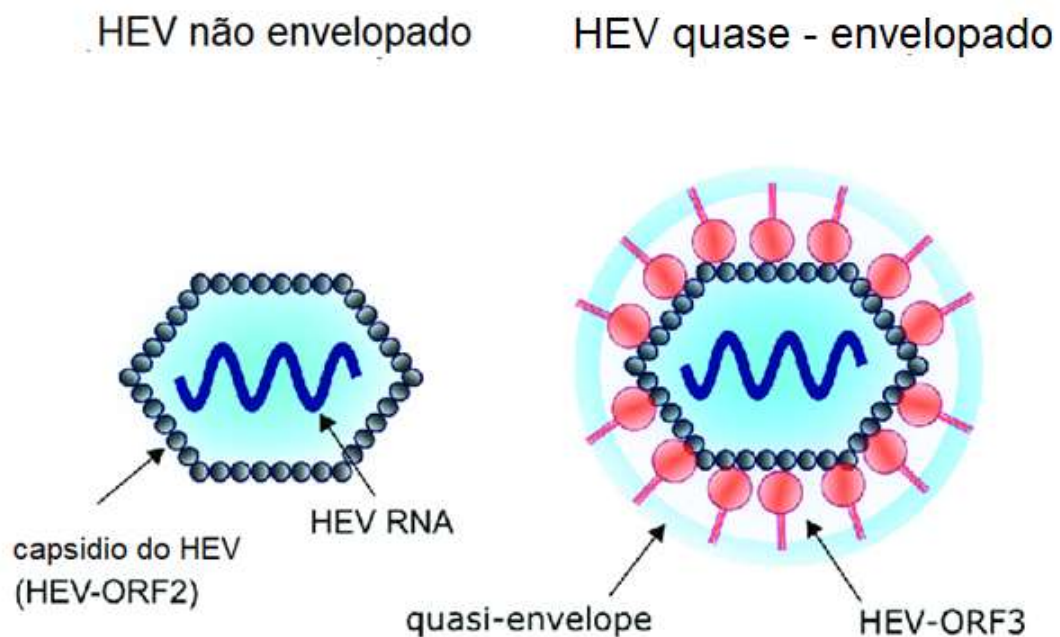
Dessa forma, considerando o contexto acima e reconhecendo a falta de dados relacionados à prevalência e aos fatores de risco da infecção pelo HEV em doadores de sangue no Nordeste, em particular em Pernambuco, percebe-se a necessidade de estudos regionais sobre a epidemiologia do HEV nessa população-alvo. Essa necessidade, por sua vez, é ainda destacada quando considerado o provável imunocomprometimento dos pacientes submetidos à transfusões sanguíneas e/ou que utilizam produtos hemoterápicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HEV

O HEV pertence à família *Hepeviridae*, gênero *Orthohepevirus* e espécie *Orthohepevirus A* (ICTV, 2020). Atualmente, são descritos oito genótipos para o HEV (1-8) (MIRAZO et al., 2014; PALLERLA et al., 2020; WHO, 2021). O vírion do HEV possui simetria icosaédrica, com diâmetro de aproximadamente 27 a 34 nm, podendo ser não envelopado, quando presente nas fezes e bile, ou quase envelopado, quando observado na circulação sanguínea (Figura 1) (PURDY et al., 2017; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018).

Figura 1. Representação dos vírions do HEV

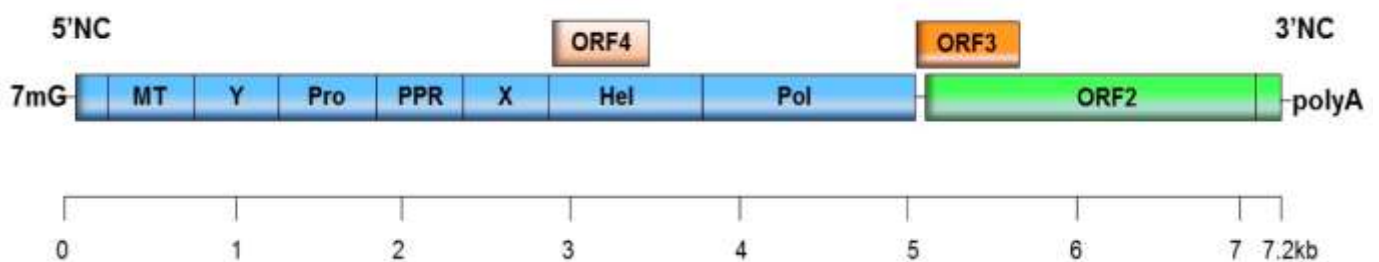


Fonte: Adaptado de Himmelsbach; Bender; Hildt, (2018)

O HEV apresenta um genoma de RNA fita simples com polaridade positiva, com aproximadamente 7,2 Kb, flanqueado por um Cap (7-metilguanina) e uma cauda poli-A na extremidade 5' e 3', respectivamente (HORVATITS et al., 2019) (Figura 2). O genoma viral possui três regiões de leitura aberta (*open reading frames*, ORF), nas quais estão contidas sequências gênicas que codificam uma

poliproteína não-estrutural (ORF1), com domínios relacionados à replicação do genoma viral, a proteína do capsídeo (ORF2) e a proteína imunorreativa VP13 (ORF3), que também participa do egresso viral, da patogênese da infecção e pode funcionar como viroporina, facilitando a infecção intercelular (PALLERLA et al., 2020). Ademais, foi descrito uma ORF4 no genótipo 1 do HEV, provavelmente relacionada ao aumento da replicação do genoma viral (Figura 2) (NAIR et al., 2016; LEDESMA et al., 2019).

Figura 2. Organização do genoma do HEV



Fonte: Lhomme et al. (2020)

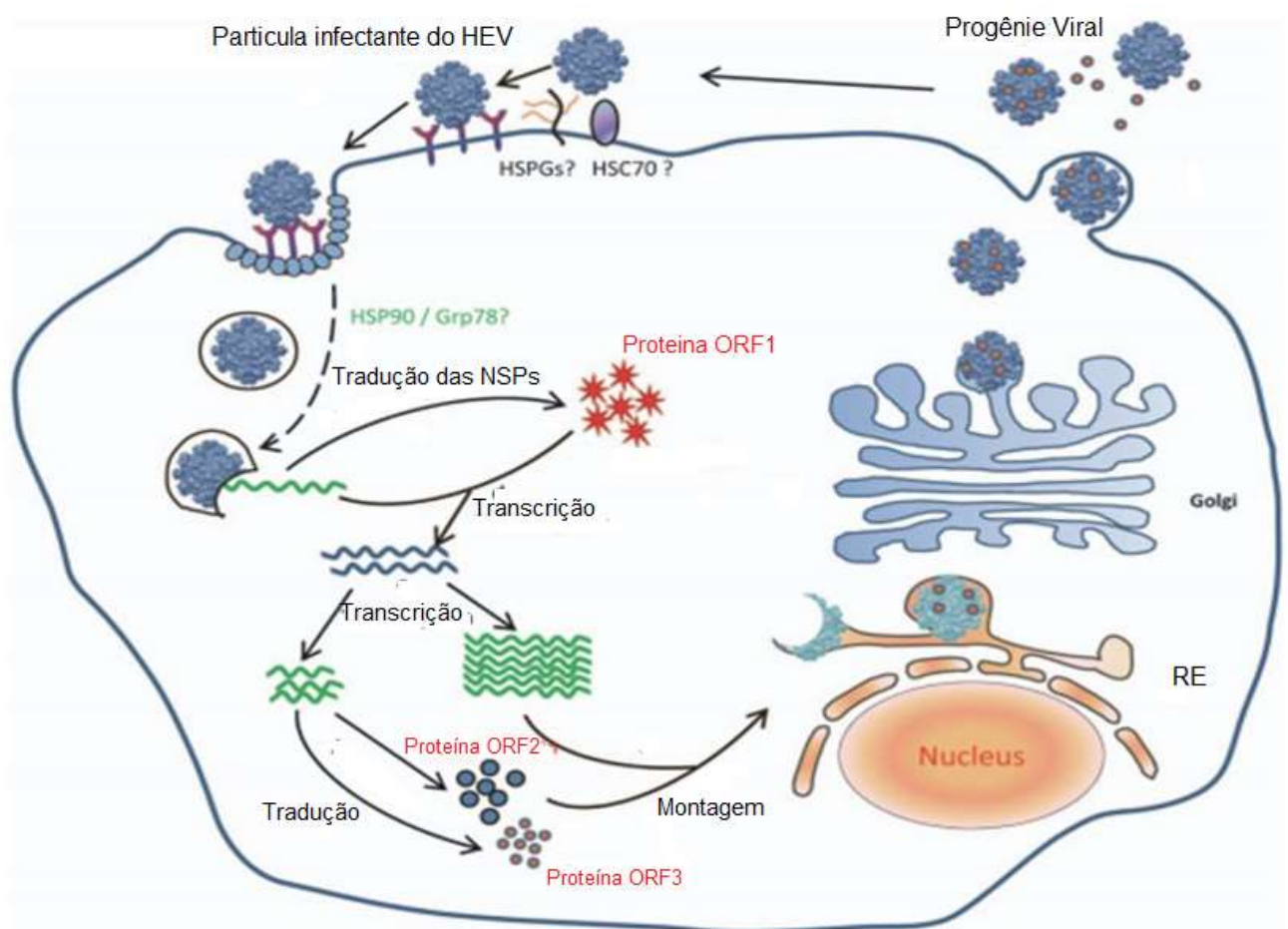
Durante a infecção do HEV, fatores celulares, a exemplo de proteoglicano de heparam sulfato (*heparan sulfate proteoglycan*, HSPG) e proteína do choque térmico 90 (*heat shock protein 90*, HSC90), participam da adsorção e/ou entrada do vírus na célula hospedeira (KALIA et al., 2009; CAO, MENG; 2012; YIN; FENG, 2019) (Figura 3).

Após a adsorção, o HEV entra na célula por endocitose, sendo desnudado no citoplasma celular, onde libera o RNA viral (CAO; MENG., 2012; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018; KENNEY; MENG, 2018; LEDESMA et al., 2019). No citoplasma, o RNA viral (ORF1) é traduzido em uma poliproteína relacionada à replicação do genoma viral, que contém o domínio de atividade de RNA polimerase dependente de RNA (*RNA-dependent RNA polymerase*, RdRp) (CAO; MENG, 2012; LEDESMA et al., 2019). O domínio RdRp sintetiza uma fita de RNA negativo (3'-5'), a partir do qual é formado um RNA positivo de 7,2 Kb, que irá compor o genoma do novo vírus, ou um RNA subgenômico de 2,2 Kb, que será usado para a tradução da proteína do capsídeo (ORF2) e VP13 (ORF3) (TAKAHASHI et al., 2008; NAN; ZHANG, 2016; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018). As proteínas do capsídeo

se associam em torno dos genomas virais recém-sintetizados, sendo transportados para o complexo de Golgi para maturação e depois liberados da célula por um processo de brotamento, levando parte da membrana celular (Figura 3) (CAO; MENG, 2012; KENNEY; MENG, 2018).

A partir da sua liberação no meio extracelular, o vírion pode continuar na circulação sanguínea, possuindo o envelope adquirido da célula hospedeira (forma quase envelopada), ou pode seguir o caminho da excreção nos ductos biliares, onde perderá o envelope através de enzimas do sistema digestivo (vírion não envelopado) (YIN et al., 2016; NAGASHIMA et al., 2017; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018).

Figura 3. Ciclo replicativo do HEV



Fonte: Adaptado de Cao, Meng (2012)

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO POR HEV

Após contato inicial com o hospedeiro, seja por ingestão de água ou carne contaminada ou por via parenteral, o HEV alcança a circulação sanguínea do hospedeiro e posteriormente infecta os hepatócitos (AGGARWAL; GOEL, 2016). A passagem do vírus pelos enterócitos, nas vias de transmissão pelo trato digestivo, ainda não é bem elucidada, não tendo conhecimento se o HEV se replica durante esse processo (FU et al., 2019). Nos hepatócitos, o vírus entra em sua fase de incubação que pode durar até 40 dias (KAR; SENGUPTA, 2019). Após esse período, a replicação viral se inicia, quase ao mesmo tempo com o aparecimento dos sintomas clínicos, e a viremia atinge seu pico com o aumento das transaminases, persistindo por algumas semanas junto com a excreção viral nas fezes (AGGARWAL; GOEL, 2016).

Nos pacientes sintomáticos, após o período de incubação, começam a ser observados sintomas característicos de hepatite aguda, como febre, náusea, dores abdominais, anorexia, mal-estar e hepatomegalia. A icterícia é observada em 60% dos pacientes com a hepatite sintomática, podendo resultar também em hepatite fulminante (LHOMME et al., 2016; ASLAN; BALABAN, 2020). Podem ocorrer manifestações extra-hepáticas tanto em infecções crônicas quanto nas agudas, sendo a manifestação mais documentada a neurológica, como a síndrome de Guillan-Barré, amiotrofia nevrálgica, encefalite e miosite, no entanto, outras manifestações, como complicações renais, também podem ser observadas (LHOMME et al., 2016; ASLAN; BALABAN, 2020).

Em paciente imunocomprometidos, os genótipos 3 e 4 podem persistir no organismo por mais tempo, ocorrendo casos de HEV crônica que podem levar a quadros de fibrose hepática e evoluindo em poucos anos para formas mais graves, como cirrose, com possível associação com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (LHOMME et al., 2016; BORENTAIN et al., 2018; KAR; KARNA, 2020). Em gestantes no segundo e terceiro trimestre de gestação, é comum ocorrer a falência hepática fulminante e a morte materna pelo genótipo 1 do HEV, além disso, cerca de 70% das gestantes com hepatite E podem apresentar quadros de coagulopatias, edemas cerebrais, encefalopatias e coagulações intravasculares

disseminada (KAR; SENGUPTA, 2019). A infecção pelo HEV também pode levar a complicações para o feto, como abortos espontâneos, nascimentos prematuros e morte intrauterina, frequentemente relacionados aos genótipos 1 ou 2 (SHINDE et al., 2014; PRASAD et al., 2016; PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017).

2.3 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HEV

O método mais utilizado para o diagnóstico da infecção por HEV é a pesquisa de anticorpos IgM e/ou IgG anti-HEV através do ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA). O achado de IgM anti-HEV indica infecção aguda ou recente, com o anticorpo permanecendo detectável desde 14 dias da infecção até quatro ou cinco meses, podendo, algumas vezes, durar até um ano (KHUROO et al., 2016; KAR, SENGUPTA., 2019; KUMAR et al., 2019). O IgG anti-HEV permanece detectável por um tempo mais longo, persistindo por um período médio de um ano, podendo chegar até 14 anos (KAMAR et al., 2012; MIRAZO et al., 2014; CHAUHAN; WEBB; FERGUSON, 2019).

De acordo com Waqar et al. (2020), devido ao fato dos kits sorológicos produzirem muitos resultados falsos positivos e negativos, a identificação do RNA viral pela técnica de transcrição reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (*Reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) é de grande importância para detecção da infecção. Porém, devido ao elevado custo, ensaios moleculares frequentemente não estão disponíveis em locais de grande prevalência do HEV (KAR, SENGUPTA., 2019; KUMAR et al., 2019).

Os exames bioquímicos, embora não sejam específicos, podem auxiliar no diagnóstico da hepatite E, visto que são sensíveis para a avaliação do dano hepático, observando o aumento principalmente da bilirrubina e transaminases hepáticas (AGGARWAL et al., 2014; KUMAR et al., 2019; WAQAR et al., 2020).

2.4 TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO HEV

Apesar da hepatite E ser autolimitante e normalmente não precisar de tratamento farmacológico com antivirais, a ribavirina tem sido bastante utilizada no tratamento contra a doença e em imunocomprometidos pode ser administrada em associação com interferon peguilado (KAR; KARNA, 2020; WAQAR et al., 2020).

A higienização frequente das mãos e o uso de água potável para beber, além da lavagem dos alimentos, são ótimas medidas pessoais profiláticas para pessoas que estão em locais endêmicos para HEV (KAR; SENGUPTA, 2019). Diversos métodos podem ser utilizados para a descontaminação de água e alimentos, como temperatura elevada, raios ultra violeta e tratamentos com cloro. No entanto, em países mais pobres, há uma limitação para a obtenção desses meios em períodos de enchentes (NELSON; KMUSH, 2019). A melhor profilaxia contra a infecção pelo HEV é o investimento para melhorar o sistema de tratamento de água e esgoto nos países endêmicos e a ampliação ao acesso da população a esses serviços, além de cozinhar bem alimentos, como derivados de suínos e frutos do mar (AZMAN et al., 2019).

Outra forma de prevenção para as infecções por HEV é a vacina Hecolin, que em 2012 foi licenciada na China para uso em pessoas de 16 anos até 65 anos (KUMAR et al., 2019). No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) ainda não autorizou o uso do imunizante em outros países, pois não existem dados suficientes sobre seu uso em populações com idade menor que 16 anos e maiores de 65 anos e nem para grupos de risco, como os imunocomprometidos e em gestantes (ZHANG et al., 2009; ZHU et al., 2010; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018 AZMAN et al., 2019).

Em relação ao processo de doação de sangue e produtos relacionados, a EASL possui um protocolo alertando e orientando sobre a necessidade da triagem de HEV em produtos hemoterápicos, ponderando ainda que se não for possível fazer a avaliação em todos produtos, deve-se fazer uma triagem com aqueles que serão utilizados por pacientes imunocomprometidos (EASL, 2019).

2.5 EPIDEMIOLOGIA DO HEV

No final do ano de 1978, no Vale da Caxemira, Índia, o doutor Mohammad S. Khuroo examinou um surto de hepatite que ocorria devido à ingestão de água contaminada (KHUROO et al., 1980). Nesse incidente, não foi identificada relação com as hepatites causadas por agentes infecciosos conhecidos na época, como o vírus da hepatite A (*Hepatitis A virus*, HAV) e HBV. Logo, a doença recebeu a denominação de hepatite não-A e não-B (AGGARWAL, 2013; KHUROO et al., 2016).

Em 1983, durante um surto de hepatite em uma ocupação militar, o doutor Balayan ingeriu fezes de pacientes infectados para analisar os sintomas. Após ficar doente, Balayan também analisou suas fezes em microscopia eletrônica, observando pela primeira vez a partícula do HEV (BALAYAN et al., 1983). ReSim et al. (1990), após o isolamento do agente das hepatites não-A e não-B, sequenciou parcialmente, e pela primeira vez, o genoma do HEV. Posteriormente, Tam et al. (1991) sequenciaram o genoma completo do HEV, identificando os primeiros genótipos (1 e 2) do vírus.

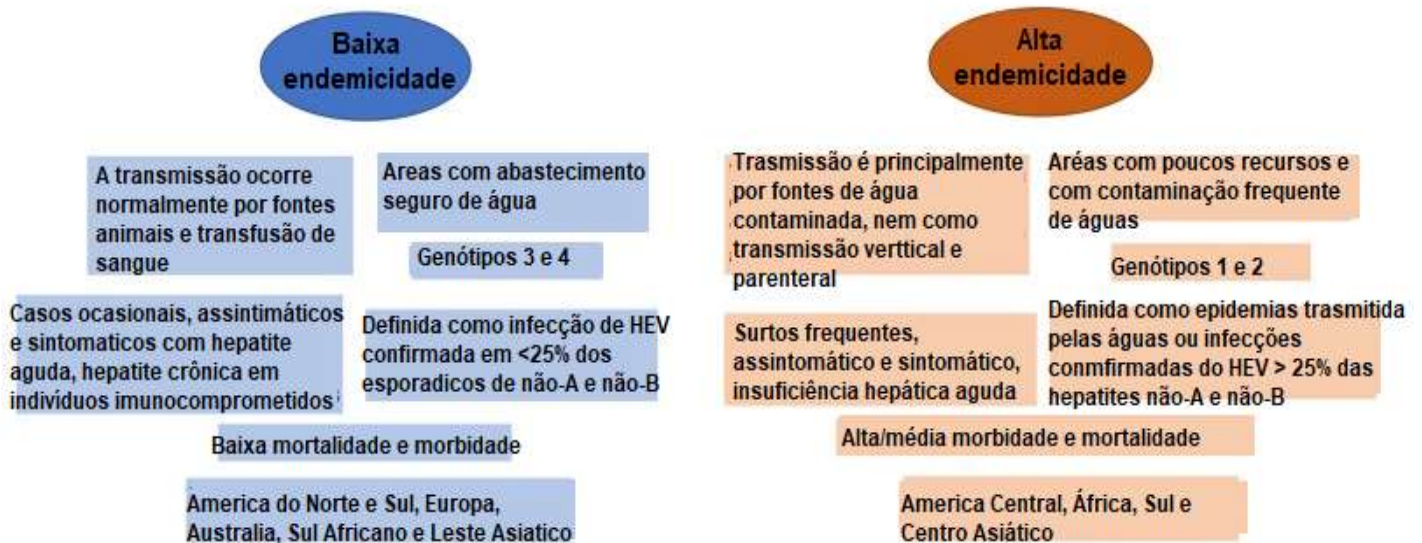
No entanto, outras variantes do HEV foram identificadas ao longo dos anos (AGGARWAL, 2013). Os genótipos zoonóticos 3 e 4 foram identificados pela análise molecular de amostra suína nos Estados Unidos da América e China, respectivamente (MENG et al., 1997; WANG et al., 2000). Posteriormente, mais quatro genótipos do HEV foram descritos: os genótipos 5 e 6 do HEV foram identificados no Japão (TAKAHASHI et al., 2010; TAKAHASHI et al., 2011) e os 7 e 8 no Oriente Médio, Dubai (SRIDHAR, 2017).

Além dos principais meio de transmissão observados para cada genótipo (água contaminada e ingestão de carne suína), descobriu-se que os genótipos 3 e 4, além de estarem relacionados com derivados suínos, podem também ser transmitidos pela via parenteral e pelo consumo de frutos do mar (MIRAZO et al., 2014; KHUROO et al., 2016; PALLERLA et al., 2020). Ademais, o genótipo 7 foi identificado em um receptor de transplante de fígado, consumidor frequente de carne e leite de camelo (LEE et al., 2016; PALLERLA et al., 2020).

A distribuição geográfica do HEV possui dois grandes padrões epidemiológicos (Figura 4). O primeiro padrão epidemiológico, chamado de alta endemicidade, cuja principal via de transmissão é a oro-fecal, envolve os genótipos

1 e 2. Esse padrão afeta países com baixo desenvolvimento econômico e que não possuem sistema de saneamento básico adequado, como os do continente africano e os países do sul e sudeste asiático (MELGAÇO et al., 2018; PALLERLA et al., 2020).

Figura 4. Padrões epidemiológicos do HEV



Fonte: Traduzido e adaptado de Melgaço et al. (2018)

Um estudo sistemático e uma meta-análise realizados por Li et al. (2020), utilizando 419 estudos, reitera o padrão de alta endemicidade, mostrando uma média de soroprevalência de IgG anti-HEV de 27,76% na África e 15,80% na Ásia, sendo as maiores do mundo. Os genótipos responsáveis por esse padrão epidemiológico são os mais agressivos em morbidade e mortalidade, sendo responsáveis pelos maiores surtos existentes no mundo (LI et al., 2020).

No outro padrão epidemiológico do HEV, considerado de baixa endemicidade, é observado a prevalência dos genótipos 3 e 4, que possui como principal via de transmissão o consumo de carne suína contaminada, além de estarem relacionados também com a transmissão parenteral e não diretamente com o sistema de saneamento básico inadequado (MELGAÇO et al., 2018; PALLERLA et al., 2020). Esses genótipos estão presentes na maioria dos países do continente europeu, leste

asiático, Oceania, América do Norte e a América do Sul, incluindo o Brasil (MELGAÇO et al., 2018). No entanto, diferente do observado nas regiões de alta endemicidade, nesse outro padrão epidemiológico a hepatite E apresenta menores taxas de morbidade e mortalidade (MELGAÇO et al., 2018).

As prevalências médias de IgG anti-HEV nas regiões consideradas de baixa endemicidade, como na Europa, América do Norte e do Sul foram de 9,31%, 8,05% e 7,28%, respectivamente (LI et al., 2020). No Brasil, a prevalência média do HEV na população geral foi de 6% no estudo sistemático realizado por Tengan et al. (2019) e de 6,39% no estudo de LI et al. (2020).

Apesar da hepatite E ser em sua maioria assintomática, a infecção em certos grupos de risco, como gestantes e imunocomprometidos/suprimidos, a exemplo de pacientes vivendo com HIV/aids, pacientes transplantados e pacientes em quimioterapia, pode levar a casos graves, como hepatite aguda fulminante, hepatite crônica, complicações extra-hepáticas e morte (ASLAN; BALABAN, 2020; PALLERLA et al., 2020).

2.5.1 Epidemiologia do HEV em doadores de sangue

A primeira identificação de uma infecção pelo HEV através da transmissão sanguínea ocorreu em Hokkaido, região do Japão, no ano de 2004. O paciente recebeu sangue de 23 doadores diferentes e desenvolveu uma hepatite aguda, sendo posteriormente detectado o RNA do HEV (MATSUBAYASHI et al., 2004).

Como comentado anteriormente, na maioria dos casos, a infecção por HEV ocorre de forma assintomática, tornando mais difícil a detecção de um doador infectado, que pode manter a viremia por até quatro meses. O genótipo 3 tem sido o mais observado nesse tipo de transmissão e o vírus pode permanecer viável no sangue por até quatro semanas após coleta, podendo contaminar produtos hemoterápicos (WESTHOLTER et al., 2018; JANAHI et al., 2020).

Um estudo realizado em Londres com amostras de 42 mil doadores de sangue, obteve uma positividade de 0,7% para RNA do HEV, além disso, 73% das amostras negativas para o genoma viral foram positivas para IgG anti-HEV (IJAZ et

al., 2012). De forma geral, a prevalência de IgG anti-HEV em doadores de sangue na Europa varia nos diversos países, desde 4,7% na Escócia até 43,5% na Polônia (CLELAND et al., 2013; GRABARCZYK et al., 2018; GOEL et al., 2020).

Em 2016, a Irlanda implementou um projeto de triagem molecular individual para o HEV em doadores de sangue durante três anos. Os fatores que levaram à decisão foi a prevalência de detecção de RNA viral, com a identificação de um doador positivo a cada 5 mil avaliados, e a dificuldade de investigação clínica da doença (RIORDAN et al., 2016; BOLAND et al., 2019). Essa triagem forneceu valiosos dados para a vigilância do HEV nos bancos de sangue e doadores. Além disso, em um ano de vigilância, 59 doações de pessoas infectadas foram evitadas, logo o projeto foi estendido por mais três anos (BOLAND et al., 2019).

Um estudo realizado por Di Lello et al. (2020) na população de doadores de sangue, na Argentina, mostrou uma prevalência de 11,3% de IgG anti-HEV, dos quais 18% também eram positivos para IgM. No Brasil, Tengan et al. (2019), em sua revisão sistemática desenvolvida com sete estudos (Quadro 1), mostraram que a prevalência média de IgG anti-HEV foi de 7% em doadores de sangue, valor semelhante ao encontrado no Chile (8%) (IBARRARA et al., 1997) e maior que o Uruguai, com 1,2% (CRUELS et al., 1997). A prevalência de IgG anti-HEV em doadores de sangue também parece variar de acordo com a área geográfica do Brasil (Quadro 1). Em São Paulo, um estudo realizado por Savov et al. (2019) descreveu uma prevalência de 13% e 11% de IgG anti-HEV em pacientes com talassemia e em doadores de sangue, respectivamente.

Quadro 1. Soroprevalência da hepatite E em doadores de sangue do Brasil

Estudos	Área geográfica	Soroprevalência IgG
Paraná et al.(1997)	Bahia	2%
Gonçales et al. (2000)	São Paulo	8%
Trinta et al. (2001)	Rio de Janeiro	4%
Klesslich et al. (2002)	Amazônia	0,44%
Bortoliero et al. (2006)	Paraná	2%
Passos-Castilho et al. (2016)	Santa Catarina	10%

Passos-Castilho et al. (2017)	São Paulo	10%
-------------------------------	-----------	-----

Fonte: Tengan et al. (2019)

Em relação aos fatores de risco para a infecção do HEV em doadores de sangue, há uma sugestão de que idade, sexo e etnia possam estar relacionados à transmissão do HEV, no entanto, apenas a idade se mostrou associada à positividade de IgG anti-HEV (PASSOS-CASTILHOS et al., 2016; PASSOS-CASTILLOS et al., 2017).

3 FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DA PESQUISA

Qual a soroprevalência e os fatores de risco (socioeconômicos, sociodemográficos e comportamentais) para infecção pelo HEV nos candidatos à doação e doadores de sangue de um hemocentro de Pernambuco (PE), no período de abril a novembro 2021?

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL:

Analisar a soroprevalência (IgG) e fatores de risco para a infecção por HEV em candidatos à doação e doadores de sangue de um hemocentro de PE no período de abril a novembro de 2021.

4.2 ESPECÍFICOS:

Nos candidatos à doação de sangue e doadores

- Estimar a prevalência de IgG anti-HEV;
- Descrever as características sociodemográficas, socioeconômicas e comportamentais;
- Analisar a associação entre a positividade de IgG anti-HEV com os fatores sociodemográficos, socioeconômicos e fatores comportamentais.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo analítico transversal para estimar a soroprevalência e fatores de risco para infecção por HEV em candidatos à doação e doadores de sangue em um hemocentro de PE.

5.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

A população de estudo foi formada por indivíduos candidatos à doação e doadores de sangue da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) (Recife) no período de abril a novembro de 2021. Os testes sorológicos foram realizados no Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA, UFPE).

5.3 CÁLCULO AMOSTRAL

A amostragem mínima para o desenvolvimento do estudo foi de 270 participantes. O cálculo amostral foi realizado no programa Epi info (versão 7,0), assumindo um erro alfa de 5%, um intervalo de confiança de 95%, e foi baseado na prevalência de 2% de IgG anti-HEV em doadores de sangue da Bahia (PARANÁ et al., 1997).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo indivíduos candidatos à doação e doadores de sangue do HEMOPE maiores de 18 anos, independentemente dos resultados da triagem sorológica para HIV, HTLV, HBV, HCV, doença de Chagas e sífilis.

5.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.5.1 Variável dependente

Positividade do IgG anti-HEV → variável qualitativa nominal (1. Reagente / 2. Não Reagente)

5.5.2 Variáveis independentes

VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS		
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.	-
Faixa etária	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e a data de realização da coleta sanguínea. Variável qualitativa ordinal.	1. <30 2. 30 – 40 3. 40 – 50 4. > 50
Etnia	Características declaradas pelas pessoas. Variável qualitativa nominal.	1. Branca 2. Preta 3. Parda
Grau de escolaridade	Período estabelecido em função do maior nível de ensino formal que o indivíduo declarou ter concluído, sendo referida durante aplicação do questionário. Variável qualitativa nominal.	1. Analfabetismo 2. Fundamental 3. Médio 4. Superior
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
Renda	Quanto o indivíduo recebe por mês isoladamente. Variável qualitativa ordinal	1. 0 – 2200 2. 2201 – 4400 3. 4401 – 10000 4. 10001 – 20000 5. >20000
Água encanada	Possui água encanada em sua residência. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Poço	Se a fonte de água do indivíduo em	1. Sim

artesiano	sua residência é de poço. Variável qualitativa nominal.	2. Não
VARIÁVEIS COMPORTAMENTAIS		
VARIÁVEL	DEFINIÇÃO CONCEITUAL	CATEGORIZAÇÃO
Consumo de frutos do mar	Já comeu frutos do mar alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Consumo de carne porco	Já comeu carne de porco alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Contato direto com porcos.	Teve contato direto com porcos. alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Consumo de carne de galinha	Já comeu carne de galinha alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Viagem para fora do país	Já viajou para fora do país. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Banho de Rio	Já tomou banho de rio alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Banho de Lago	Já tomou banho de lago alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Banho de Açude	Já tomou banho de açude alguma vez na vida. Variável qualitativa nominal.	1. Sim 2. Não
Tipo de doador	É a primeira vez doando ou já é doador regular. Variável qualitativa nominal.	1. Primeira Vez 2. Regular
Orientação sexual	Caracteriza a atração que um indivíduo sente por outro. Variável qualitativa nominal.	1. Heterossexual 2. Homossexual 3. Bissexual

5.6 RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES E COLETA DE DADOS

Cada participante foi convidado a participar da pesquisa de modo voluntário, através de uma conversa amigável durante o processo de doação, e, quando aceitaram, preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Os dados sociodemográficos, socioeconômicos e comportamentais foram obtidos pelo preenchimento do formulário da pesquisa (Apêndice B). Em seguida, foi realizada a coleta de sangue, em tubo seco de 5 mL, e os tubos foram devidamente acondicionados e encaminhados para processamento e armazenamento em freezers -80°C no Setor de Virologia (LIKA, UFPE).

5.7 DETECÇÃO DE IGG ANTI-HEV

A sorologia para IgG anti-HEV foi realizada pelo método ELISA, utilizando o kit comercial Hepatite E (HEV) IgG EUROIMMUN (EUROIMMUN®), seguindo as instruções do fabricante, e os resultados foram expressos em reagentes e não reagentes.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As associações entre a soropositividade para HEV (IgG) e potenciais fatores de risco foram analisadas calculando o *odds ratio* (OR) e *p-values*. A sorologia foi considerada como variável dependente. A medida de significância foi determinada pelo teste *Chi-square* (χ^2). Os testes foram realizados com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Os programas utilizados foram Epi info (versão 7,0) e Graph Pad Prism (versão 5,0).

6 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HEMOPE, sob o número de protocolo 4.636.584 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 40987620.0.3001.5195 (Anexo A).

7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de artigo

7.1 ARTIGO

ANÁLISE DA SEROPREVALENCIA E FATORES DE RISCO PARA O VIRUS DA HEPATITE E (HEV) EM CANDIDATOS A DOADORES E DOADORES DE SANGUE DE PERNAMBUCO, BRASIL / ANALYSIS OF SEROPREVALENCE AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS E VIRUS (HEV) IN DONATION CANDIDATES AND BLOOD DONORS FROM PERNAMBUCO STATE, BRAZIL

.

7.2 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite E (*Hepatitis E virus*, HEV) pertence à família *Hepeviridae*, gênero *Orthohepevirus* e espécie *Orthohepevirus A* (ICTV, 2020). Atualmente, são descritos oito genótipos do HEV (1-8), sendo os genótipos 1, 2, 3, 4 e 7 capazes de infectar humanos (MIRAZO et al., 2014; NAN; ZHANG, 2016; PRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2019; PALLERLA et al., 2020; WHO, 2021). Os genótipos 1 e 2 são transmitidos por ingestão de água contaminada, sendo a causa de grandes surtos pelo mundo. Por outro lado, os genótipos 3 e 4 são transmitidos principalmente por ingestão de carne suína, possuindo também vias não convencionais de transmissão, a exemplo da ingestão de frutos do mar contaminados e a via parenteral (MIRAZO et al., 2014; WHO, 2021). Quando transmitidos pela via parenteral, os genótipos 3 e 4 do HEV podem permanecer viáveis no sangue por até quatro semanas, tempo necessário para contaminação de diversos produtos hemoterápicos, os quais podem ser destinados a pacientes com quadros clínicos específicos, frequentemente acompanhados de imunossupressão, como leucemias, talassemias, hemodialisados e transplantados (WESTHOLTER et al., 2018; JANAHI et al., 2020).

A hepatite causada pelo HEV é responsável por 3,3% das mortes por hepatites no mundo (WHO, 2021). Em imunodeprimidos, principalmente que estão em farmacoterapia para transplante de órgãos sólidos, a infecção causada pelos genótipos 3 e 4 do HEV pode progredir para uma infecção crônica, causando danos

ao fígado e levando a quadro de fibrose hepática e cirrose (LHOMME et al., 2020). Além disso, alguns estudos mostram uma possível relação entre a infecção crônica pelo HEV e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (BORENTAIN et al., 2018; KLÖHN et al., 2021).

Nos Estados Unidos da América (EUA) e China foi encontrada uma prevalência de IgG anti-HEV nos doadores de sangue de 11,4% (ZAFRULLAH et al., 2018) e 13% (FU et al., 2021), respectivamente. Na Europa, a prevalência de IgG anti-HEV varia nos diversos países, desde 4,7% na Escócia (CLELAND et al., 2013) até 56,1% na França (CAPAI et al., 2020).

Reconhecendo a importância e a possibilidade de transmissão de HEV em bancos de sangue, a Associação Europeia Para o Estudo do Fígado (*European Association for the Study of the Liver*, EASL) recomenda o rastreio do HEV nos doadores de sangue quando o seu produto for destinado a pacientes imunocomprometidos (EASL, 2019). O Reino Unido e a Holanda, por exemplo, já implementaram um programa de triagem para HEV para os doadores de sangue (DOMANOVIĆ et al., 2017). Outros países europeus, como França, Alemanha, Irlanda, Luxemburgo, Espanha e Austria estão considerando essa possibilidade e realizando triagens para monitorar a situação do HEV (BOLAND et al., 2019).

No Brasil, a prevalência de IgG anti-HEV em doadores de sangue varia de acordo com a área geográfica estudada: no Norte do país, em específico no Amazonas, foi encontrada uma soroprevalência de 0,44% (KIESSLIC et al., 2002), enquanto na região Sul foi encontrada uma prevalência de 40,2% de IgG anti-HEV (PANDOLFI et al., 2017). Tengan et al. (2019), em uma revisão sistemática, descreveram que a prevalência média de IgG anti-HEV em doadores de sangue no Brasil é de 7%, com apenas um único estudo sendo realizado na região Nordeste, no estado da Bahia, no qual foi observada uma soroprevalência de 2% (PARANÁ et al., 1997).

Em relação aos fatores de risco para infecção de HEV em doadores de sangue no Brasil, apenas a associação entre idade e soropositividade para HEV tem sido estatisticamente demonstrada. Nos estudos de Passos-Castilhos et al. (2016), Passos-Castillos et al (2017) e Zoretto et al. (2021) foi observada uma associação entre a sorologia positiva para HEV e idade média de 37, 43 e 40 anos,

respectivamente.

Dessa forma, considerando a importância do HEV para a saúde pública, em específico para os pacientes que fazem transfusões sanguíneas e/ou que utilizam produtos hemoterápicos, bem como a escassez de estudos epidemiológicos sobre o tema no Nordeste do Brasil, o objetivo do presente trabalho foi analisar a prevalência de IgG e fatores de risco para HEV em candidatos à doação e doadores de sangue em um hemocentro de Pernambuco, entre abril a novembro de 2021.

7.3 METODOLOGIA

7.3.1 Desenho, local e população de estudo

Trata-se de um estudo analítico transversal realizado com candidatos à doação e doadores de sangue da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Brasil, entre abril e novembro 2021. O HEMOPE é um centro de referência do estado de Pernambuco em medicina transfusional, auxílio nos serviços de transplante de órgãos, diagnóstico laboratorial e tratamento de patologias do sangue, além de possuir um hospital para o desenvolvimento das atividades relacionadas ao tratamento hematológico (HEMOPE, 2022).

O estudo incluiu indivíduos maiores de 18 anos, independentemente dos resultados da triagem sorológica para o vírus da imunodeficiência humana (*Human immunodeficiency virus*, HIV), vírus linfotrópico de células T humanas (*Human T-cell lymphotropic virus*, HTLV), vírus da hepatite B (*Hepatitis B virus*, HBV), C (*Hepatitis C virus*, HCV), doença de Chagas e sífilis.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os indivíduos foram submetidos à entrevista para a coleta dos dados sociodemográficos, socioeconômicos e comportamentais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HEMOPE, protocolo 4.636.584, e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 40987620.0.3001.5195.

7.3.2 Cálculo amostral

A amostragem mínima para o desenvolvimento do estudo foi de 270 participantes. O cálculo amostral foi realizado no programa Epi info (versão 7,0), assumindo um erro alfa de 5%, um intervalo de confiança de 95%, e foi baseado na prevalência de 2% de IgG anti-HEV em doadores de sangue da Bahia (PARANÁ et al., 1997).

7.3.3 Detecção de IgG anti-HEV

De cada indivíduo submetido à entrevista acima, foram coletados 5mL de sangue periférico em tubo seco. As amostras de sangue foram processadas e transportadas para o Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA, UFPE), onde foram armazenadas a -80°C até o momento do uso. A detecção de IgG anti-HEV foi realizada por ELISA, utilizando o kit comercial Hepatite E (HEV) IgG (EUROIMMUN®), seguindo as instruções do fabricante.

7.3.4 Análise estatística

As associações entre a soropositividade para HEV (IgG) e potenciais fatores de risco foram analisadas calculando o *odds ratio* (OR) e *p-values*. A sorologia foi considerada como variável dependente. A medida de significância foi determinada pelo teste *Chi-square* (X^2). Os testes foram realizados com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Os programas utilizados foram Epi info (versão 7,0) e Graph Pad Prism (versão 5,0).

7.4 RESULTADOS

Durante o estudo, foram entrevistados 996 candidatos à doação/ doadores de sangue do HEMOPE, dos quais 304 foram candidatos à doação de sangue (primeira vez) e 692 eram doadores de sangue regulares. Dentre os entrevistados, a média de

idade foi de 32,89 ($\pm 11,11$) anos, com 621 (62,35%) indivíduos do sexo masculino e 375 (37,65%) do sexo feminino. As três cidades mais presentes no estudo foram Recife (com 43,78%, 436/996), Olinda (12,75%, 127/996) e Jaboatão dos Guararapes (12,35%, 123/996).

A prevalência de IgG anti-HEV foi de 0,9% (9/996) e todos os indivíduos com sorologia positiva foram do sexo masculino, com idade média de 34,22 ($\pm 14,33$) anos. Entre os nove indivíduos positivos no nosso estudo, dois eram candidatos à doação de sangue e sete eram doadores regulares do HEMOPE. Em relação às cidades de residência, cinco indivíduos eram do Recife, um de Paulista, um de Olinda, um de Jaboatão dos Guararapes e um de Casinhas, todas localizadas em Pernambuco.

Entre as características sociodemográficas, socioeconômicas e comportamentais analisadas no estudo, apenas o sexo, em específico o sexo masculino, mostrou associação com a sorologia positiva para IgG anti-HEV (OR: 11,65; IC: 0,6755 a 200,9; $p = 0,0192$) (Tabela 1). Embora não tenha sido encontrada associação entre as demais características e a positividade para IgG anti-HEV (Tabelas 1 e 2), nós observamos que a maioria dos indivíduos com sorologia positiva para HEV era de etnia preta (55,56%, 5/9), solteira (55,56%, 5/9), com ensino médio (44,45%, 4/9), tinha água encanada (100% 9/9), água de poço artesiano (66,67%, 6/9), comeu carne de porco em algum momento da vida (100% 9/9), teve contato direto com porco em algum momento da vida (55,56%, 5/9), comeu carne de galinha em algum momento da vida (100%, 9/9), era heterossexual (100%, 9/9), não viajou para fora do Brasil (88,89%, 8/9), não tomou banho de rio ou açude (77,78%, 7/9) e tomou banho de lago em algum momento da vida (55,56%, 5/9).

Tabela 1. Análise univariada dos fatores sociodemográficos e socioeconômicos dos candidatos à doação e doadores de sangue do HEMOPE no período de abril a novembro de 2021.

Variáveis [#]	anti-HEV (IgG) positivo n (%)	anti-HEV (IgG) negativo n (%)	OR* (IC 95%**)	Valor de p***
Sexo				
Masculino	9/9(100)	612/987 (62,01)	11,65 (0,6755 a 200,9)	0,0192
Feminino	0/9 (0)	375/987 (37,99)	-	-
Idade				0,616
<30	4/9 (44,45)	440/987 (44,58)	-	-
30 – 40	2/9 (22,22)	290/987 (29,38)	-	-
40 - 50	1/9 (11,11)	159/987 (16,11)	-	-
>50	2/9 (22,22)	98/987 (9,93)	-	-
Etnia				0,251
Branca	1/9 (11,11)	313/987 (31,71)	-	-
Preta	5/9 (55,56)	512/987 (51,87)	-	-
Parda	3/9 (33,33)	162/987 (16,41)	-	-
Estado civil				0,918
Solteiro	5/9 (55,56)	587/987 (59,47)	-	-
Casado	4/9 (44,44)	400/987 (40,53)	-	-
Nível de Escolaridade				0,251
Analfabeto	0/9	6/987 (0,61)	-	-
Fundamental	3/9 (33,33)	110/987 (11,14)	-	-
Médio	4/9 (44,45)	630/987 (63,83)	-	-
Superior	2/9 (22,22)	241/987 (24,42)	-	-
Renda (R\$)				
0 – 2200	7/9 (77,78)	678/987 (68,69)	-	-
2201 – 4400	1/9 (11,11)	190/987 (19,25)	-	-
4401 – 10000	-	98/987 (9,93)	-	-
10001 – 20000	-	17/987 (1,72)	-	-
>20000	1/9 (11,11)	4/987 (0,41)	-	0,0002
Água encanada				1,00
Sim	9/9 (100)	946/997 (95,84)	-	-
Não	0/9 (0)	41/997 (4,16)	-	-
Uso de água de poço				0,655
Sim	6/9 (66,67)	642/997 (65,05)	-	-
Não	3/9 (33,33)	345/997 (34,95)	-	-

[#]Teste estatístico utilizado: *Chi-square*; *OR: *odds ratio*; **IC: intervalo de confiança; Valor de p referente ao teste *Chi-square*.

Tabela 2. Análise univariada dos fatores comportamentais dos candidatos à doação e doadores de sangue do HEMOPE no período de abril a novembro de 2021.

Variáveis [#]	anti-HEV (IgG) positivo n (%)	anti-HEV (IgG) negativo n (%)	OR* (IC 95%**)	Valor de <i>p</i> ***
Consumo de carne de porco				0,341
Sim	9/9(100)	812/987 (82,27)	-	-
Não	-	175/987 (17,73)	-	-
Contato direto com porco				0,273
Sim	5/9 (55,56)	251/987 (25,43)	-	-
Não	4/9 (44,44)	736/987 (74,57)	-	-
Consumo de frutos do mar				0,753
Sim	6/9 (66,67)	705/987 (71,43)	-	-
Não	3/9 (33,33)	282/987 (28,57)	-	-
Consumo de carne de galinha				0,316
Sim	9/9 (100)	972/987 (99,43)	-	-
Não	-	15/987 (1,52)	-	-
Orientação sexual				0,815
Heterossexual	9/9 (100)	944/987 (95,64)	-	-
Homossexual	-	24/987 (2,43)	-	-
Bissexual	-	19/987 (1,93)	-	-
Viagem para fora do Brasil				0,804
Sim	1/9 (11,11)	138/987 (13,98)	-	-
Não	8/9 (88,89)	849/987 (86,02)	-	-
Tomar banho de rio				0,964
Sim	2/9 (22,22)	611/987 (61,9)	-	-
Não	7/9 (77,78)	376/987 (38,1)	-	-
Tomar banho de lago				0,739
Sim	5/9 (55,56)	209/987 (21,18)	-	-
Não	4/9 (44,44)	778/987 (78,82)	-	-
Tomar banho de açude				1,00
Sim	2/9 (22,22)	275/987 (27,86)	-	-
Não	7/9 (77,78)	712/987 (72,14)	-	-

7.5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo sobre a prevalência de IgG anti-HEV em candidatos à doação e doadores de sangue de Pernambuco, Brasil, e descreveu uma soroprevalência de 0,9% em amostras coletadas de abril a novembro de 2021. Embora não tenha sido possível investigar a presença de RNA do HEV nas amostras analisadas, análises epidemiológicas anteriores demonstraram a circulação do genótipo 3 do HEV no rebanho suíno brasileiro, assim como na população humana (SANTOS et al., 2010; CAMPOS et al., 2018; OLIVEIRA-FILHO et al., 2019). A prevalência do anti-HEV (IgG) encontrada neste estudo é consideravelmente menor do que a observada em doadores de sangue de países que possuem o genótipo 3 como o principal genótipo do HEV, a exemplo dos EUA com 7,3% (STRAMER et al., 2016), França com 56,1% (CAPAI et al., 2020) e da China com 13% (FU et al., 2021).

Em relação ao Brasil, nosso estudo apresentou uma das menores prevalências de IgG anti-HEV em doadores de sangue, ficando acima apenas da prevalência encontrada no Amazonas (0,44%) (KIESSLICH et al., 2002). A prevalência descrita na pesquisa também é inferior à prevalência média de doadores de sangue do Brasil reportada pela recente revisão sistemática realizada por Tengan et al. (2019) (7%). Essa diferença provavelmente envolve diferenças culturais e de infra-estrutura entre as diferentes regiões do país, as quais podem expor os indivíduos a diferentes fatores de risco para a infecção por HEV.

Quando comparadas as prevalências de IgG anti-HEV em doadores de sangue por regiões do Brasil, observa-se os menores valores na região Norte (0,44%) (KIESSLICH et al., 2002) e Nordeste (2%) (PARANÁ et al., 1997) do país. Em específico no Nordeste, é importante destacar que o estudo anterior foi realizado na Bahia, mais de uma década atrás e com um número amostral de 200 doadores, inferior ao usado em nosso estudo (996). Além da diferença dos fatores ambientais entre os dois estados, Pernambuco e Bahia, é possível que as diferenças metodológicas também tenham influenciado a diferença da soroprevalência.

A prevalência de IgG anti-HEV de 0,9% encontrada em nosso estudo também difere consideravelmente daquelas descritas em diferentes populações de Pernambuco. Passos-Castilhos et al. (2016), por exemplo, reportou uma soroprevalência de 18,8% (15/80) para HEV em portadores de *Schistosoma Mansoni* do estado. Indivíduos com *S. Mansoni* provavelmente estão expostos a condições sanitárias inadequadas, as quais também podem favorecer a transmissão do HEV. Em pessoas vivendo com HIV/aids em Pernambuco, foi encontrada uma prevalência de IgG anti-HEV de 4,1% (BEZERRA et al., 2019), sendo o acesso à água encanada estatisticamente associado à proteção contra infecção.

A análise de fatores de risco realizada em nosso estudo demonstrou uma associação entre o sexo masculino e a sorologia positiva para HEV. Esse achado, no entanto, vai de encontro ao estudo de Fu et al. (2021) realizado na China, que mostrou uma associação entre a infecção por HEV e o sexo feminino. Essa diferença também pode estar relacionada a questões culturais, bem como a circulação e prevalência de diferentes genótipos do HEV entre as regiões analisadas. Nós também encontramos uma associação entre sorologia para HEV e renda individual superior a 20 mil reais, no entanto essa associação ainda não tem sido descrita em estudos anteriores, sendo necessárias futuras análises epidemiológicas a fim de verificar sua consistência.

Apesar do nosso estudo não ter encontrado associação entre faixa etária e soropositividade para HEV, a média de idade observada aqui (34,22) foi muito próxima à descrita por Passos-Castilhos et al. (2016) no estado de Santa Catarina (37 anos), a qual foi associada à sorologia para HEV. Por outro lado, essa faixa etária é menor quando comparada a outro estudo de Passos-Castilhos et al. (2017), realizado no estado de São Paulo, e que encontrou uma associação entre a idade média de 43 anos e a detecção de IgG anti-HEV. No geral, esses valores são menores do que aqueles descritos em estudos internacionais, que indicam que a infecção por HEV é mais frequente em pessoas de 40 anos de idade e idosos e que tende a aumentar à medida que a idade aumenta (KMUSH et al., 2014; MOOJI et al., 2018; ALBERTS et al., 2018; CAPAI et al., 2019).

Nosso estudo também não observou associação entre hábitos culturais e a sorologia para HEV. No entanto, a maioria dos indivíduos positivos para IgG anti-

HEV afirmou ter comido carne de porco em algum momento da vida, ter tido contato direto com porco práticas que coincidem com as vias de transmissão do HEV, principalmente dos genótipos 3 e 4 (MELGAÇO et al., 2018).

Por fim, é importante considerar que 77,77% (7/9) dos indivíduos com IgG anti-HEV identificados em nosso estudo eram doadores regulares de sangue e que embora não possamos definir se a infecção aconteceu antes ou após seu cadastro como doador, esse achado reforça a necessidade da triagem para HEV em candidatos à doação/doadores de sangue, sobretudo quando envolver receptores imunocomprometidos.

8 CONCLUSÃO

A prevalência encontrada nos candidatos a doadores e doadores da cidade do hemocentro analisado de Pernambuco (0,9%), foi inferior ao descrito para outros estados e regiões do Brasil. No entanto, esse valor ainda deve ser visto como um sinal de alerta, principalmente porque grande parte dos indivíduos era doador regular de sangue. É importante também pontuarmos que parte considerável dos receptores de sangue é representada por indivíduos imunocomprometidos, os quais podem apresentar quadros clínicos graves em casos de infecção parenteral por HEV.

Nosso estudo demonstrou associação entre a sorologia para HEV e o sexo masculino, o que pode estar relacionado a algum fator comportamental ainda não identificado. Nós também encontramos associação entre renda individual e detecção de IgG anti-HEV; esse achado merece futuras análises epidemiológicas, sobretudo em grupos populacionais maiores e com diferentes faixas de renda.

Ademais, nós não encontramos associação entre a soropositividade para HEV e a maioria das características sociodemográficas, socioeconômicas e comportamentais. Dessa forma, são necessários mais estudos epidemiológicos com amostragens maiores e considerando outros fatores ambientais e sociais, a exemplo de viagens para regiões provavelmente mais endêmicas, como a região Sul do Brasil.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, Rakesh. Hepatitis E: epidemiology and natural history. **Journal of clinical and experimental hepatology**, v. 3, n. 2, p. 125-133, 2013.
- AGGARWAL, Rakesh; GOEL, Amit. Advances in hepatitis E–I: virology, pathogenesis and diagnosis. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v10, n. 9, p. 1053-1063, 2016.
- ASLAN, Abdullah Tarık; BALABAN, Hatice Yasemin. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 37, p. 5543, 2020.
- AZMAN, Andrew S. et al. Hepatitis E should be considered a neglected tropical disease. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 7, 2019.
- BALAYAN, M. S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. **Intervirolgy**, v. 20, n. 1, p. 23-31, 1983.
- BEZERRA, Luan Araújo et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. **Acta tropica**, v. 189, p. 65-68, 2019.
- BORENTAIN, Patrick et al. Hepatocellular carcinoma complicating hepatitis E virus-related cirrhosis. 2018.
- BOLAND, Fiona et al. Blood donor screening for hepatitis E virus in the European Union. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 95-103, 2019.
- CAPAI, Lisandru et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 5, p. 1900336, 2020.
- CAO, Dianjun; MENG, Xiang-Jin. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. **Emerging microbes & infections**, v. 1, n. 8, p. e17, 2012.
- CHAUHAN, A.; WEBB, G.; FERGUSON, J. Clinical presentations of Hepatitis E: A clinical review with representative case histories. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, v.43, p.649- 657, 2019.
- CLELAND, A. et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. **Vox sanguinis**, v. 105, n. 4, p. 283-289, 2013.
- CRUELLES, M. R. et al. Epidemiological study of hepatitis A and E viruses in different populations in Uruguay. **Gastroenterologia y hepatologia**, v. 20, n. 6, p. 295, 1997.
- COSTA, Marisa Boff et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2021.

DE CAMPOS, Camila Gonçalves et al. Detection of hepatitis E virus genotype 3 in pigs from subsistence farms in the state of Mato Grosso, Brazil. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 58, p. 11-16, 2018.

DI LELLO, Federico A. et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in Argentinean blood donors. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, 2020.

European Association for the Study of the Liver. EASL. Disponível em: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-POLICY-Blood-donations-and-Hep-E-FINAL.pdf>. Acesso em: SET. 2020.

FEARON, Margaret A. et al. Hepatitis E in Canadian blood donors. **Transfusion**, v. 57, n. 6, p. 1420-1425, 2017.

FU, Rebecca Menhua et al. Cell Culture Models for Hepatitis E Virus. **Viruses**, v. 11, n. 7, p. 608, 2019.

FU, Ping et al. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China. **Virology journal**, v. 18, n. 1, p. 1-6, 2021.

GRABARCZYK, Piotr et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. **Transfusion**, v. 58, n. 5, p. 1245-1253, 2018.

GOEL, Amit et al. Prevalence of hepatitis E viraemia among blood donors: a systematic review. **Vox Sanguinis**, v. 115, n. 3, p. 120-132, 2020.

HEMOPE (Brasil, Pernambuco). **A fundação HEMOPE**: Uma fundação que presta serviços nas áreas de hematologia e hemoterapia.. [S. l.], 2021. Disponível em: <http://www.hemope.pe.gov.br/fund-apresentacao.php>. Acesso em: 1 fev. 2022.

HIMMELSBACH, Kiyoshi; BENDER, Daniela; HILDT, Eberhard. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. **Emerging microbes & infections**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2018.

HORVATITS, Thomas et al. The Clinical Perspective on Hepatitis E. **Viruses**, v. 11, n. 7, p. 617, 2019.

IBARRA, H. et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in blood donors and other population groups in southern Chile. **Revista medica de Chile**, v. 125, n. 3, p. 275, 1997.

ICVT. Vírus Taxonomy: 2020 release. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/hepeviridae

IJAZ, S. et al. Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England. **Vox sanguinis**, v. 102, n. 3, p. 272-272, 2012.

JANAHI, Essam M. et al. Implications of Hepatitis E Virus in Blood Transfusions, Hemodialysis, and Solid Organ Transplants. **Medicina**, v. 56, n. 5, p. 206, 2020.

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*, v. 83, p. 12714-12724, 2009.

KAMAR, N.; BENDALL, R.; LEGRAND-ABRAVANEL, F.; XIA, N.S.; IJAZ, S.; IZOPET, J.; DALTON, H.R. Hepatitis E. *Lancet*, v. 379, p. 2477-2488, 2012a.

KAR, P.; KARNA, R. A Review of the Diagnosis and Management of Hepatitis E. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, p. 1-11, 2020.

KARNA, Rahul et al. A 5-year Single-Center Experience of Hepatitis E Virus Infection During Pregnancy. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, 2019.

KENNEY, Scott P.; MENG, Xiang-Jin. Hepatitis E virus genome structure and replication strategy. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 9, n. 1, p. a031724, 2019.

KENNEY, S.P. The Current Host Range of Hepatitis E Viruses. **Viruses**, v. 11(5)452, 2019.

KIESSLICH, D.; ROCHA JR, J. E.; CRISPIM, M. A. Prevalence of hepatitis E virus antibodies among different groups in the Amazonian basin. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 2, p. 215-215, 2002.

KLÖHN, Mara et al. Beyond the Usual Suspects: Hepatitis E Virus and Its Implications in Hepatocellular Carcinoma. **Cancers**, v. 13, n. 22, p. 5867, 2021.

KHURROO, MOHAMMAD SULTAN; KAMALI, S.; JAMEEL, Shahid. Vertical transmission of hepatitis E virus. **The Lancet**, v. 345, n. 8956, p. 1025-1026, 1995.

KHURROO, Mohammad S.; KHURROO, Mehnaaz S.; KHURROO, Naira S. Transmission of hepatitis E virus in developing countries. **Viruses**, v. 8, n. 9, p. 253, 2016.

KHURROO, Mohammad S.; KHURROO, Mehnaaz S.; KHURROO, Naira S. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 31, p. 7030, 2016.

KMUSH, Brittany L.; NELSON, Kenrad E.; LABRIQUE, Alain B. Risk factors for hepatitis E virus infection and disease. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 13, n. 1, p. 41-53, 2015.

KUMAR, Ashok et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. **Cytokine**, v. 65, n. 1, p. 95-104, 2014.

LEDESMA, Robert; NIMGAONKAR, Ila; PLOSS, Alexander. Hepatitis e virus replication. **Viruses**, v. 11, n. 8, p. 719, 2019.

LEE, Guan-Huei et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. **Gastroenterology**, v. 150, n. 2, p. 355-357. e3, 2016.

LI, Pengfei et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. **Liver International**, 2020.

LHOMME, Sébastien et al. Clinical manifestations, pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infections. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 331, 2020.

NAGASHIMA, Shigeo et al. Characterization of the quasi-enveloped hepatitis E virus particles released by the cellular exosomal pathway. **Journal of virology**, v. 91, n. 22, p. e00822-17, 2017.

NELSON, Kenrad E.; KMUSH, Brittany L. Epidemiology of Viral Hepatitis A and E: A Global View. In: **Viral Hepatitis in Children**. Springer, Singapore, p. 11-32, 2019.

NAN, Y.; ZHANG, Y.J. Molecular Biology and Infection of Hepatitis E Virus. *Front Microbiol*, v.7, p.1419, 2016.

MATSUBAYASHI, Keiji et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. **Transfusion**, v. 44, n. 6, p. 934-940, 2004.

MIRAZO, Santiago et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic medicine: evidence and research**, v. 6, p. 45, 2014.

MELGAÇO, Juliana Gil et al. Hepatitis e: Update on prevention and control. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

MENG, Xiang-Jin et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 18, p. 9860-9865, 1997.

OLIVEIRA-FILHO, Edmilson Ferreira de et al. Evolutionary study of potentially zoonotic hepatitis E virus genotype 3 from swine in Northeast Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.

O'RIORDAN, Joan et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. **Transfusion**, v. 56, n. 11, p. 2868-2876, 2016.

PALLERLA, Srinivas Reddy et al. Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health. **Pathogens**, v. 9, n. 10, p. 856, 2020.

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

PARANA, R. et al. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit of liver diseases in Salvador, Bahia, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 57, n. 1, p. 60-61, 1997.

PARANA, Raymundo; SCHINONI, Maria Isabel. Hepatite E. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 35, n. 3, p. 247-253, jun. 2002 .

PARVEZ, Mohammad Khalid. The hepatitis E virus nonstructural polyprotein. **Future microbiology**, v. 12, n. 10, p. 915-924, 2017.

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

PASSOS-CASTILHO, Ana Maria et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, p. 262-266, 2016b.

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

PÉREZ-GRACIA, M.T.; SUAY-GARCÍA, B.; MATEOS-LINDEMANN, M.L. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol*, v. 27, p. e1929, 2017.

PINTO, Marcelo Alves; DE OLIVEIRA, Jaqueline Mendes; GONZÁLEZ, Jorge. Hepatitis A and E in South America: New Challenges Toward Prevention and Control. In: **Human Virology in Latin America**. Springer, Cham, p. 119-138, 2017.

PURDY, Michael A. et al. ICTV virus taxonomy profile: Hepeviridae. **The Journal of general virology**, v. 98, n. 11, p. 2645, 2017.

PRASAD, Gowri Sayi et al. A study of Hepatitis E in pregnancy: Maternal and fetal outcome. **The Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 66, n. 1, p. 18-23, 2016.

RAJI, Yakubu Egigogo et al. Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. **Saudi journal of biological sciences**, 2021.

RESIM, Gregory R. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 247, n. 4948, p. 1335-1339, 1990.

SANTOS, D.R.L.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; DA SILVA, M.F.; DE SOUSA, P.S.; GASPAR, A.M.; PINTO, M.A. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol*, v. 47, p. 276-279, 2010.

SLAVOV, Svetoslav N. et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in multiple transfused Brazilian patients with thalassemia and sickle cell disease. **Journal of medical virology**, v. 91, n. 9, p. 1693-1697, 2019.

SMITH, Iona et al. Case–Control Study of Risk Factors for Acquired Hepatitis E Virus Infections in Blood Donors, United Kingdom, 2018–2019. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 6, p. 1654, 2021.

SRIDHAR, Siddharth et al. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 4, p. 869, 2017.

STRAMER, Susan L. et al. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. **Transfusion**, v. 56, n. 2, p. 481-488, 2016.

TAKAHASHI, M.; YAMADA, K.; HOSHINO, Y.; TAKAHASHI, H.; ICHIYAMA, K.; TANAKA, T.; OKAMOTO, H. Monoclonal antibodies raised against the ORF3 protein of hepatitis E virus (HEV) can capture HEV particles in culture supernatant and serum but not those in feces. *Arch Virol*, v. 153, p. 1703-1713, 2008.

TAKAHASHI, Masaharu et al. A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. **Journal of medical virology**, v. 82, n. 2, p. 271-281, 2010.

TAKAHASHI, Masaharu et al. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. **Journal of General Virology**, v. 92, n. 4, p. 902-908, 2011.

TAM, Albert W. et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. **Virology**, v. 185, n. 1, p. 120-131, 1991.

TENGAN, Fátima Mitiko et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Infectious diseases of poverty**, v. 8, n. 1, p. 3, 2019.

WANG, Youchun et al. The complete sequence of hepatitis E virus genotype 4 reveals an alternative strategy for translation of open reading frames 2 and 3. **Microbiology**, v. 81, n. 7, p. 1675-1686, 2000.

WASSAF, Maribel G. Martínez et al. First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: Environmental and serological survey. **Journal of Clinical Virology**, v. 61, n. 3, p. 334-339, 2014.

WAQAR, Sana; SHARMA, Bashar; KOIRALA, Janak. Hepatitis E. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019.

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

World Health Organization. WHO. Disponível em: <http://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/hepatitis-e>. Acesso em: SET. 2020.

YIN, Xin; LI, Xinlei; FENG, Zongdi. Role of envelopment in the HEV life cycle. **Viruses**, v. 8, n. 8, p. 229, 2016.

ZAFRULLAH, Mohammad et al. Disparities in detection of antibodies against hepatitis E virus in US blood donor samples using commercial assays. **Transfusion**, v. 58, n. 5, p. 1254-1263, 2018.

ZHANG, Jun et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. **Vaccine**, v. 27, n. 12, p. 1869-1874, 2009.

ZORZETTO, Renata et al. Unusual high prevalence of antibodies to hepatitis E virus in South Brazil. **FEMS Microbiology Letters**, v. 368, n. 13, p. fnab076, 2021.

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa: **PREVALÊNCIA DO ANTI-HEV IGG E FATORES DE RISCO EM DOADORES DE SANGUE DO HEMOPE NO ANO DE 2021**, que está sob a responsabilidade do Gabriel Galindo Cunha, com endereço: Av. Prof. Moraes Rego - Cidade Universitária, LIKA-UFPE, Setor de Virologia, Recife - PE. cep: 50710-030/ Telefone (81) 99689626 E-mail: gabrielgalindocunha@hotmail.com; e está sob orientação da Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho. Telefones para contato: 81 2126-8586, 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 analisar os aspectos epidemiológicos da hepatite E em doadores de sangue do HEMOPE. Para isso, serão convidados os participantes por conveniência (demanda espontânea), onde os que aceitarem participar da pesquisa, participarão 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 uma amostra de 05 mL de sangue de uma veia, após a coleta. 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, os indivíduos que desejarem participar da pesquisa estarão diretamente sendo beneficiados por fazerem um exame sorológico do HEV para saber se já tiveram a doença, exame que não é realizado na rede pública, nem privada rotineiramente. Além disto, estarão ajudando indiretamente no avanço dos conhecimentos epidemiológicos do HEV em Pernambuco e no Brasil, que poderão ajudar futuras pesquisas para este problema. 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 estudo, 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 **PREVALÊNCIA DO ANTI-HEV IGG E FATORES DE RISCO EM DOADORES DE SANGUE DO HEMOPE NO ANO DE 2021 A 2022**, 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 202__.

Assinatura do participante (ou responsável legal): _____.

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

Assinatura da testemunha 1: _____

Assinatura da testemunha 2: _____

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DA PESQUISA

DADOS INDIVIDUAIS	
Data da entrevista 	Registro do paciente
1. Identificação do paciente na pesquisa 	2. Data de nascimento
3. Nome do paciente na pesquisa	4. Sexo biológico 1. Masculino, 2. Feminino
Endereço	5. Estado civil atual Solteiro, Casado
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
6. Qual a sua raça? 01. Branca 02. Preta 03. Amarela 04. Parda 05. Indígena	
7. Em que você trabalha ou trabalhou nos últimos 6 meses?	Qual o seu rendimento em Reais no mês passado? 1- Tem 0- Não Tem
Qual é o seu grau de formação escolar? 01. Analfabeto, fundamental 1 incompleto ou primário incompleto, 02. Alfabetização de adultos, Primário completo, Fundamental 1 Completo ou Fundamental 2 Incompleto, 03. Ginásial completo, Colegial incompleto Fundamental 2 Completo ou 4. Médio Incompleto 04. Colegial completo, Superior incompleto,	05. Pré-vestibular, 06. Superior – Graduação, 07. Mestrado, 08. Doutorado, 09. Pós-doutorado, 10. Não concluiu nenhum curso

Médio Completo ou Colegial Completo	
DADOS COMPORTAMENTAIS	
11. Qual a sua orientação sexual? 1. Homossexual, 2. Bissexual, 3. Heterossexual ☐	13. Você come ou já comeu frutos do mar alguma vez na vida? ☐ 1. Sim, 2. Não
17. Você tem ou teve contato com porcos ou pocilgas, currais ou matadouros de porcos? 1. Sim, 2. Não ☐	16. Você já comeu carne de porco alguma vez na vida? ☐ 1. Sim, 2. Não
18. Você come ou já comeu carne de galinha? ☐ 1. Sim, 2. Não	19. Você já viajou para fora do Brasil antes? ☐ 1. Sim 2. Não
20. Possui água encanada em casa? 1. Sim, 2. Não ☐	21. Além da água encanada, você consome/tomou banho de água advinda de outras fontes de uso comum? 1. Rios, 2. Lagos, 3. Açudes 4. Poços. 5. Outros ☐

**ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA
HEMOPE**

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DO ANTI-HEV IGG E FATORES DE RISCO EM DOADORES DE SANGUE DO HEMOPE NO ANO DE 2021 A 2022

Pesquisador: GABRIEL GALINDO CUNHA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40987620.0.3001.5195

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Pernambuco -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.587.516

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa para Dissertação do Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco. O estudo anfítico transversal e pretende estimar a prevalência do anti-HEV (IgG) e descrever os fatores de risco associados à positividade em doadores coletados do HEMOPE, no período janeiro a fevereiro de 2022.

Objetivo da Pesquisa:

- Estimar a prevalência do anti-HEV (IgG) em doadores do HEMOPE.
- Descrever os fatores de risco sócio-demográficos, sócio-econômicos, comportamentais relacionados a infecção do HEV em doadores do HEMOPE;
- Associar a positividade do anti-HEV (IgG) com os fatores sociodemográficos, socioeconômicos e fatores comportamentais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A entrevista será de forma voluntária e confidencial, minimizando risco de constrangimento social do participante. Após a entrevista, será realizada a coleta da bolsa de sangue do possível doador. Serão utilizados materiais do estabelecimento (HEMOPE). Poderá surgir o risco do surgimento de

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171
Bairro: Graças CEP: 52.011-000
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3182-4771 Fax: (81)3182-4660 E-mail: cep@hemope.pe.gov.br

**FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO**



Continuação do Parecer: 4.587.516

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. Além disto devido a pandemia do COVID-19, serão utilizados todos os EPIs necessários para manter a integridade da saúde tanto do pesquisador quanto dos participantes.

Benefícios:

Os indivíduos que desejarem participar da pesquisa estarão diretamente sendo beneficiados por fazerem um exame sorológico do HEV para saber se já tiveram a doença, exame que não é realizado na rede pública. Além disto estarão ajudando indiretamente no avanço dos conhecimentos epidemiológicos do HEV em Pernambuco e no Brasil, que poderão ajudar futuras pesquisas para este problema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A prevalência da hepatite E em doadores no Brasil, nos poucos estudos encontrados varia de acordo com diversas em áreas geográficas do país. Na região Norte (Amazonas) apenas um estudo mostrou 0,44%; no Sudeste em São Paulo com três estudos 8%, 10% e 11%, e no Rio de Janeiro com 4%; no Sul, com dois estudos, em Santa Catarina com 10% e no Paraná com 2%; e no Nordeste (Bahia) apenas um estudo mostrou uma prevalência de 2% . No entanto, não existe nenhuma informação na literatura sobre a prevalência do anti-HEV IgG em doadores de sangue no estado de Pernambuco.

Além disto, os estudos mencionados acima, sobre fatores de risco para a aquisição da hepatite E, são escassos de informações, tornando ainda mais importante entender o curso epidemiológico da doença em nosso estado, visto que segundo a OMS, o Brasil é um país endêmico para a hepatite E. É uma infecção em ascensão nos últimos anos. Dessa forma, esta pesquisa visa contribuir para o enriquecimento da literatura brasileira a respeito da epidemiologia do HEV em sua população.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados.

Recomendações:

Mediante ao quantitativo de tubos já retirados durante a coleta do doador para testes na sorologia, NAT e Imunohemato, não devem ser acrescentados tubos na coleta do doador para esta pesquisa.

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171		
Bairro: Graças		CEP: 52.011-000
UF: PE	Município: RECIFE	
Telefone: (81)3182-4771	Fax: (81)3182-4660	E-mail: cep@hemope.pe.gov.br

**FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO**



Continuação do Parecer: 4.587.516

Portanto, recomendo que se esclareça a logística para identificação dos tubos de doadores que serão utilizados na pesquisa e a posterior segregação desses tubos após sorologia e encaminhamento para o Keizo Asami.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nos critérios de exclusão é considerado doadores com positividade para outras viroses apenas em doadores recusados na triagem sorológica. Esclarecer se após sorologia, resultados reagentes para os marcadores da triagem sorológica os doadores também serão excluídos e amostras retiradas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que o pesquisador (a) responsável assume o compromisso de encaminhar ao CEP da Fundação Hemope o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o dispositivo nas normas vigentes, Resolução nº 510/16 e 466/12. O prazo de entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Lattes_Luan_Araujo.pdf	08/12/2020 22:31:34	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Lattes_Jose_Valter.pdf	08/12/2020 22:31:16	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Lattes_Gabriela_Rodrigues.pdf	08/12/2020 22:30:16	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Lattes_Ana_Cristina.pdf	08/12/2020 22:29:39	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Lattes_Yan_Charles.pdf	08/12/2020 22:29:19	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Lattes_Maria_Rosangela.pdf	08/12/2020 22:29:00	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Lattes_Gabriel_Galindo.pdf	08/12/2020 22:28:36	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Termo_Compromisso.pdf	03/12/2020 17:54:52	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.doc	03/12/2020 17:53:39	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Outros	Vínculo_Mestrado.pdf	02/12/2020 16:55:33	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171
 Bairro: Graças CEP: 52.011-000
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)3182-4771 Fax: (81)3182-4660 E-mail: cep@hemope.pe.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO ESTADO



Continuação do Parecer: 4.587.516

Outros	Carta_de_anuencia.pdf	02/12/2020 16:52:28	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	30/11/2020 11:47:04	GABRIEL GALINDO CUNHA	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 12 de Março de 2021

Assinado por:
Maria Iraci Buarque Valença
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171
Bairro: Graças CEP: 52.011-000
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3182-4771 Fax: (81)3182-4660 E-mail: cep@hemope.pe.gov.br