



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

CRISTIANE TIBURTINO DE OLIVEIRA GOMES

**Prevalência do anti-HEV em pacientes com Esquistossomose vivendo em zona endêmica
no Brasil**

RECIFE

2024

CRISTIANE TIBURTINO DE OLIVEIRA GOMES

**Prevalência do anti-HEV em pacientes com Esquistossomose vivendo em zona endêmica
no Brasil**

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

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Co-Orientadora: Profa. Dra. Andrea Dória Batista

RECIFE

2024

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Kyria Macedo, CRB4 1693

G633p Gomes, Cristiane Tiburtino de Oliveira
Prevalência do anti-HEV em pacientes com esquistossomose vivendo em
zona endêmica no Brasil / Cristiane Tiburtino de Oliveira Gomes. – 2024.
70 f. : il., tab.

Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto.
Coorientadora: Andrea Dória Batista.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro
de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical.
Recife, 2024.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Hepatite E. 2. Vírus da Hepatite E. 3. Estudos Soroepidemiológicos. 4.
Esquistossomose mansoni. I. Lopes Neto, Edmundo Pessoa de Almeida
(orientador). II. Batista, Andrea Dória (coorientadora). III. Título.

616.9792 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 - 148)

CRISTIANE TIBURTINO DE OLIVEIRA GOMES

**Prevalência do anti-HEV em pacientes com Esquistossomose vivendo em zona endêmica
no Brasil**

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

Aprovado em: 08/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Norma Arteiro Filgueira (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Profa. Dra. Carolline de Araújo Mariz (Examinadora Externa)
Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Pernambuco

Prof. Dr. Matheus Filgueira Bezerra (Examinador Externo)
Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Pernambuco

Dedico este trabalho, primeiramente, à Deus, pois sem sua constante presença em minha vida, não teria como concretizar meus sonhos! E, aos meus pais, Evano e Olímpia, por todo o apoio e incentivo aos estudos, desde a minha infância!

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dr Edmundo Lopes e Dra Andrea Dória, por toda instrução, ensinamentos, correções e tempo disponibilizado para que eu pudesse finalizar esse projeto.

À Dra Caroline de Araújo, pelo apoio incessante a este trabalho, sendo sua participação fundamental para essa dissertação.

Aos profissionais do Laboratório de Virologia do Instituto Aggeu Magalhães (IAM) da Fiocruz, Recife, em especial a Dra Clarice Neueschwander, pela calorosa recepção e realização dos testes das sorologias virais.

A todos os meus colegas do mestrado pela parceria e amizade construída neste período.

A vocês deixo o meu muito obrigada!!!!

RESUMO

A ocorrência das hepatites B ou C em pacientes com esquistossomose mansoni (EM) está relacionada à pior evolução clínica. Contudo, a associação do vírus da hepatite E (HEV) com a EM ainda é pouco conhecida. Esse estudo tem por objetivo determinar a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com EM e sua associação com biomarcadores preditores de fibrose hepática, com o comprimento longitudinal do baço e com o padrão de fibrose periportal (FPP), segundo a classificação de Niaméy. Trata-se de estudo seccional em zona endêmica para EM, em pacientes que referiram banhos de rio e com presença de ovos nas fezes. Foram avaliados fosfatase alcalina (FA) e plaquetas, para cálculo do Índice Coutinho (IC). O ultrassom (US) de abdome foi realizado para avaliar o padrão de FPP e o comprimento longitudinal do baço. Os níveis séricos do anti-HEV IgG foram avaliados por ELISA (Euroimmun®) e, nos casos positivos, procedeu-se a pesquisa do HEV-RNA. Entre 286 pacientes (60,8% mulheres; idade média 42 anos), 170 (59,4%) apresentaram FPP leve (A/B/C) e 116 (40,6%), FPP avançada (D/E/F). O anti-HEV IgG resultou positivo em 15 (5,24%) pacientes, que apresentavam maiores níveis séricos de FA ($p < 0,001$) e valores mais elevados do IC ($p < 0,001$). Adicionalmente, o anti-HEV IgG foi mais frequente nos pacientes com padrões de FPP (D/E/F) mais avançados ($p = 0,036$) e naqueles com maior comprimento longitudinal esplênico ($p = 0,039$). Neste estudo, a ocorrência do anti-HEV IgG em esquistossomóticos vivendo em zona endêmica foi maior do que a descrita em nosso meio e foi mais frequente entre aqueles com indícios de fibrose hepática mais avançada.

Palavras-chaves: hepatite E; HEV; esquistossomose mansoni; prevalência; epidemiologia.

ABSTRACT

Hepatitis B or C in patients with Schistosomiasis mansoni (SM) is associated to the worst clinical outcome. However, the association of hepatitis E virus (HEV) with SM is still poorly understood. This study aims to determine the seroprevalence of anti-HEV IgG in patients with SM and its association with biomarkers predicting liver fibrosis, with the longitudinal spleen length and with the pattern of periportal fibrosis according to the Niaméy classification. This is a sectional study in an endemic area for SM with patients who reported river bathing and the presence of eggs in the stool. Alkaline phosphatase (ALP) and platelets were evaluated to calculate the Coutinho Index. The ultrasound was performed to assess the PPF pattern and longitudinal spleen length. Serum levels of anti-HEV IgG were evaluated by using ELISA (Euroimmun®) and, in positive cases, HEV-RNA was tested. Among the 286 patients tested (60.8% women; mean age 42 years), 170 (59.4%) had mild PPF (A/B/C) and 116 (40.6%) had advanced PPF (D/E/F). Anti-HEV IgG was positive in 15 (5.24%) patients, who had higher serum levels of ALP ($p < 0.001$) and higher Coutinho Index ($p < 0.001$). Additionally, anti-HEV IgG was more frequent in patients with more advanced PPF (D/E/F) patterns ($p = 0.036$) and those with longer splenic longitudinal length ($p = 0.039$). In this study, the occurrence of anti-HEV IgG in patients with SM living in an endemic zone of northeastern Brazil was higher than that described in the same region and more frequent among patients with evidence of more advanced liver fibrosis.

Keywords: hepatitis E; HEV; schistosomiasis mansoni; prevalence; epidemiology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação da estrutura do vírion do HEV quase envelopado	17
Figura 2 - Representação da estrutura do vírion do HEV não envelopado.....	17
Figura 3 - Classificação e tropismo do hospedeiro do HEV.....	19
Figura 4 - Distribuição global da espécie Orthohepevírus A do HEV.....	21

LISTA DE TABELAS

Artigo

- Tabela 1 - Características demográficas e laboratoriais dos 286 pacientes com esquistossomose mansoni em zona endêmica, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Pernambuco, Brasil38
- Tabela 2 - Avaliação do padrão de fibrose periportal, segundo a classificação de Niaméy e tamanho do baço dos 286 pacientes com esquistossomose mansoni em zona endêmica, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Pernambuco, Brasil39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alaninoaminotransferase
Anti-HEV IgG	Anticorpo da classe IgG contra o vírus da hepatite E
Anti-HEV IgM	Anticorpo da classe IgM contra o vírus da hepatite E
APRI	Índice de razão aspartato aminotransferase (AST) por plaquetas
AST	Aspartato aminotransferase
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DHC	Doença hepática crônica
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EM	Esquistossomose mansoni
EUA	Estados Unidos da América
FIB 4	Índice de fibrose hepática baseada em quatro fatores
GGT	Gama glutami-ltransferase
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HEV	Vírus da hepatite E
HEV 1	Genótipo 1 do vírus da hepatite E
HEV 2	Genótipo 2 do vírus da da hepatite E
HEV 3	Genótipo 3 do vírus da da hepatite E
HEV 4	Genótipo 4 do vírus da da hepatite E
HEV 5	Genótipo 5 do vírus da da hepatite E
HEV 6	Genótipo 6 do vírus da da hepatite E
HEV 7	Genótipo 7 do vírus da da hepatite E
HEV 8	Genótipo 8 do vírus da da hepatite E
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSPGs	Proteoglicanas de sulfato de heparano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LIM/52	Laboratórios de investigação médica
ORFs	<i>Open Reading Frames</i> (Janela de leitura aberta)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEG-IFN- α	Interferon- α peguilado

RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Ácido Ribonucleico)
RNI	Razão Normalizada Internacional
TSG101	Proteína 101 do gene de suscetibilidade tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HEV	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA DO HEV	20
2.3	QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HEV	21
2.4	DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HEV	23
2.5	TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HEV	23
2.6	ESQUISTOSSOMOSE MANSONI E FIBROSE HEPÁTICA	24
2.7	HEV NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI E NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA	26
3	OBJETIVOS	29
3.1	GERAL	29
3.2	ESPECÍFICOS	29
4	METODOLOGIA.....	30
4.1	DESENHO, PERÍODO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	30
4.2	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS.....	30
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
4.4	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	31
4.4.1	Variável Dependente	31
4.4.2	Variáveis Independentes	31
4.5.	PLANO DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS	32
5	ASPECTOS ÉTICOS	33
6	RESULTADOS	34
6.1	ARTIGO	34
7	CONCLUSÃO	45
8	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE A - DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50
	APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS	52
	APÊNDICE C – ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS	53

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CAMPUS RECIFE - UFPE/RECIFE	66
ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	70

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da Hepatite E (HEV) constitui importante problema de saúde pública, sendo endêmica na maioria dos países industrializados (EASL, 2018). Em torno de 12,5% da população mundial estão infectados pelo HEV e, essa infecção é responsável por 3,3% dos óbitos associados a infecções virais (Songtanin *et al.*, 2023).

A maioria dos pacientes não desenvolvem sintomas, sendo a doença autolimitada, mas ao acometer pacientes imunocomprometidos, tais como transplantados de órgãos sólidos, com neoplasias hematológicas, infectados por HIV (vírus da imunodeficiência humana) e portadores de doenças reumatológicas em uso de imunossupressão a longo prazo, a infecção pode evoluir para cronicidade. Em gestantes, leva mais frequentemente à evolução para hepatite fulminante, com uma taxa de letalidade em torno de 30% e, em pacientes com doença hepática crônica (DHC), predispõe à descompensação da patologia e à piora do prognóstico (Mrzljak *et al.*, 2021; Songtanin *et al.*, 2023).

O HEV é transmitido através de água e alimentos contaminados, além da via parenteral (Li *et al.*, 2020). Estudo de revisão sistemática e metanálise realizado por Tegan *et al* (2019) mostrou que no Brasil essa infecção não é rara, estimando uma soroprevalência global na população adulta de 6,0%. Outro estudo realizado por Cunha *et al* (2022), em candidatos a doação e doadores de sangue em um banco de sangue na cidade do Recife, no estado de Pernambuco, encontrou uma soroprevalência de 0,9% (9/996), sendo 77,77% (7/9) em doadores de sangue e 22,22% (2/9) em candidatos a doadores.

Menezes *et al* (2023), avaliou a soroprevalência desse vírus em 301 pacientes com DHC de diferentes etiologias, sendo: 114 com vírus da hepatite C, 131 com vírus da hepatite B, 37 com hepatite autoimune em tratamento com imunossupressor e 19 com doença hepática induzida por medicamentos, encontrando respectivamente o anti-HEV IgG em 13,2%, 13%, 8,1% e 21,1% (Menezes *et al.*, 2023). Isso evidencia o quanto essa doença ainda é subdiagnosticada, especialmente em decorrência da indisponibilidade dos testes sorológicos e de detecção do ácido ribonucleico (RNA) viral na rede pública.

Outra doença que persiste como problema de saúde no Brasil, acometendo em torno de 1,5 milhões de pessoas, é a esquistossomose mansoni (EM). Ela faz parte do grupo de doenças tropicais negligenciadas que afetam populações de baixa renda em todo o mundo (Cruz *et al.*, 2020).

Essa doença é causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, tendo como hospedeiro principal o homem e, como intermediário, os caramujos do gênero *Biomphalaria*. Está

relacionada ao saneamento básico inadequado e baixas condições socioeconômicas. O homem se infecta através do contato com águas contendo as cercárias (forma infectante) que penetram na pele e mucosas (BRASIL,2014).

A EM e a infecção pelo HEV têm em comum a possibilidade de serem adquiridas em locais com precárias condições sanitárias, expondo a população que vive nesses ambientes ao contato com coleções hídricas contaminadas. Em áreas endêmicas, a EM pode evoluir para formas avançadas da doença, como a hepatoesplênica, e, ao se associar com hepatite viral, pode haver uma progressão mais rápida para cirrose (Passos-Castilho *et al.*, 2016).

Estudo realizado por Passos-Castilho *et al* (2016), mostrou que pacientes esquistossomóticos com infecção prévia pelo HEV cursaram com níveis mais elevados de alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamil transferase (GGT) do que os que possuíam negatividade para o anticorpo anti- HEV IgG (Passos-Castilho *et al.*, 2016).

Há poucos estudos de soroprevalência do HEV em pacientes com EM no Brasil. Paraná *et al* (1997) descreveram prevalência de 10% do anti-HEV IgG em 30 indivíduos com EM na Bahia. Em Pernambuco, Passos-Castilho *et al* (2016) detectaram o anti-HEV IgG em 18,8% de 80 pacientes com EM enquanto, Araújo *et al* (2023), em 16 pacientes esquistossomóticos, sem outra doença hepática associada, encontrou uma prevalência do anti-HEV IgG em 14,30%.

Diante da escassez de dados populacionais sobre a ocorrência do HEV em pacientes esquistossomóticos e considerando que essa coinfeção poderá predispor pior desfecho da doença hepática nesses pacientes; com esse estudo, pretende-se determinar a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com EM e sua associação com biomarcadores (hematológicos, bioquímicos e índice Coutinho) preditores de fibrose hepática, com o comprimento longitudinal do baço e com o padrão de fibrose periportal, segundo classificação de Niamy.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O HEV é um vírus zoonótico, com capacidade de causar doença hepática aguda e crônica e, uma gama de sintomas extra-hepáticos, constituindo relevante problema para a saúde pública global (Wang e Meng, 2021).

No início dos anos 80, ele foi identificado pela primeira vez por microscopia eletrônica. Diante de um surto de hepatite desconhecida, transmitida pela água, um grupo de pacientes testados negativos para o anti-HAV IgM e o HBsAg tiveram espécimes fecais coletados e, inoculadas por via oral em um voluntário humano. No 28º dia da inoculação, visualizaram-se nas fezes do voluntário pequenas partículas virais, ainda não conhecidas, de 27 a 30nm (Balayan *et al.*, 1983; Wang e Meng, 2021). Em 1990 o genoma do HEV foi descrito (Songtanin *et al.*, 2023).

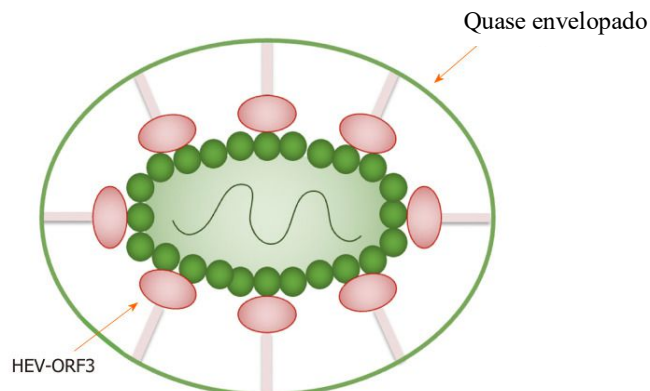
2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO HEV

O HEV pode apresentar-se de duas formas: quase envelopada (figura 1) e sem envelope (figura 2). Nesta, o invólucro do capsídeo entra em contato com o ambiente que o circunda enquanto, naquela, o capsídeo é coberto por uma membrana exossômica. Quando presente nas fezes e urina, ele adquire a forma de partículas esféricas não envelopadas, sendo esta dez vezes mais infecciosa que a quase envelopada, presente no soro (Aslan e Balaban, 2020; Bricks *et al.*, 2019; EASL, 2018; Himmelsbach *et al.*, 2018; Wang e Meng, 2021).

Em sua forma não envelopada possui um diâmetro de 27-34nm, com genoma RNA de fita simples de sentido positivo cerca de 6,4-7,2 kb, com um cap 5' -m7G e uma cauda 3'-poli(A) composto por três regiões de leitura genômica (ORF1, ORF2 e ORF3) (Aslan e Balaban, 2020; Bricks *et al.*, 2019; EASL, 2018; Himmelsbach *et al.*, 2018; Wang e Meng, 2021).

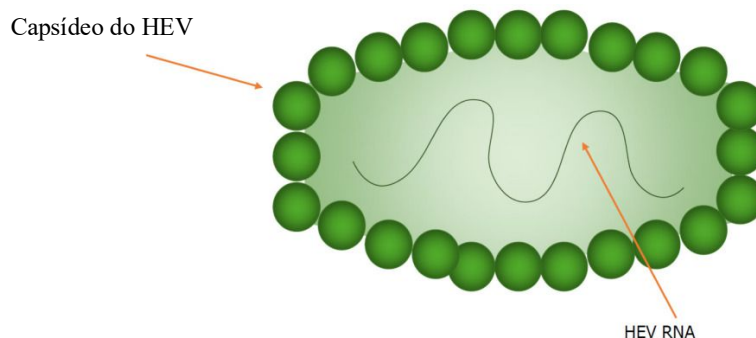
O ORF 1 participa da codificação de uma proteína de 1.693 aminoácidos que contém domínios funcionais (metiltransferase, cisteína protease, RNA helicase e domínios RNA polimerase dependentes de RNA) que participam das proteínas não estruturais de outros vírus de RNA de fita positiva (Kamar *et al.*, 2014; Wang e Meng, 2021).

Figura 1: Representação da estrutura do vírion do HEV quase envelopado.



Fonte: Adaptado de Iqbal *et al* (2023)

Figura 2: Representação da estrutura do vírion do HEV não envelopado.



Fonte: Adaptado de Iqbal *et al* (2023)

O ORF2 é constituído por três domínios (shell (S)/ aminoácidos 129 a 319, o médio (M)/ aminoácidos 320 a 455 e o saliente (P)/ aminoácidos 456 a 606) cuja participação é na codificação da proteína do capsídeo viral, com 660 aminoácidos responsáveis pela montagem do vírion, interação com as células alvo e imunogenicidade. E, por último, o ORF3 que é um canal iônico funcional cuja função é codificar uma pequena proteína de 113 ou 114 aminoácidos envolvida na morfogênese e liberação do vírion (Kamar *et al.*, 2014; Wang e Meng, 2021).

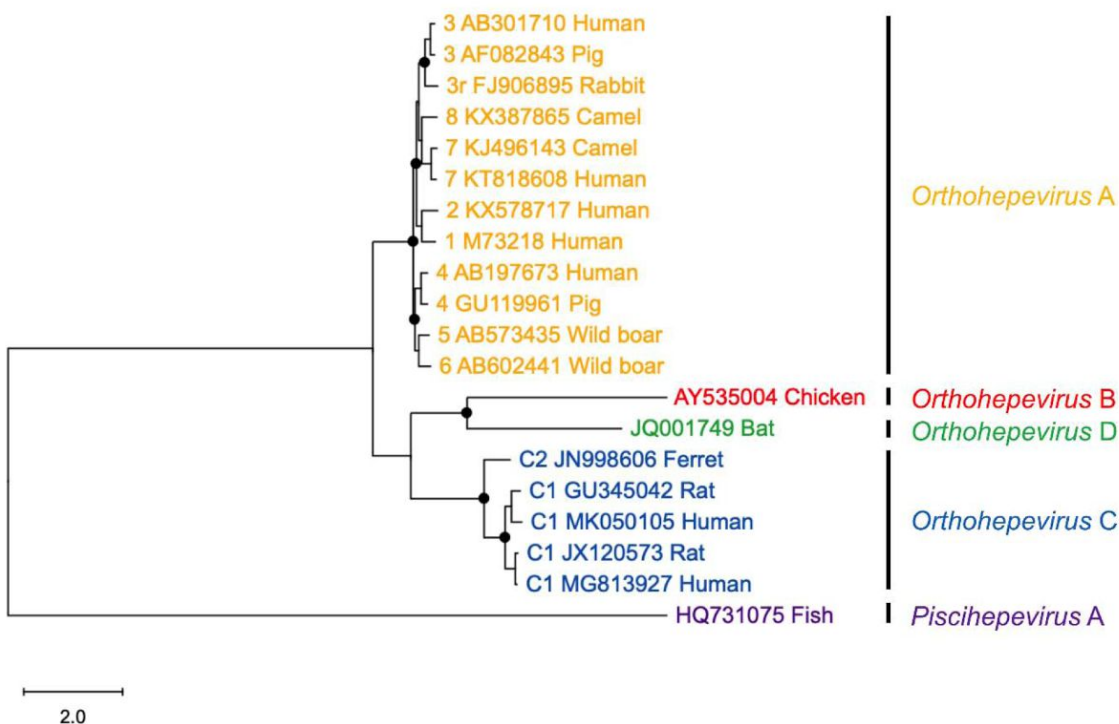
O HEV pertence à família *Hepeviridae*, a qual se divide em dois gêneros, o *Piscihepevirus* e o *Orthohepevirus*. Este é dividido em quatro espécies (A a D) enquanto o *Piscihepevirus* em uma apenas. A espécie capaz de infectar humanos é a *Orthohepevirus A*, com distribuição global; as demais infectam aves (*Orthohepevirus B*), visons, ratos, raposas, furões (*Orthohepevirus C*) e morcegos (*Orthohepevirus D*) (Figura 3). Há oito genótipos conhecidos da espécie *Orthohepevirus A* e destes, quatro (HEV1, HEV2, HEV3, HEV4) são capazes de infectar humanos (Aslan e Balaban, 2020; EASL, 2018; Songtanin *et al.*, 2023, Himmelsbach *et al.*, 2018; Wang e Meng, 2021).

Os HEV 1 e 2 infectam exclusivamente humanos, levando a epidemias nos países em desenvolvimento, devido condições precárias de saneamento básico; os HEV 3 e 4 são zoonóticos, cursando com casos esporádicos e agrupados da infecção pelo vírus, seja em países industrializados ou em desenvolvimento; os HEV 5 e 6 foram identificados em javalis no Japão; o HEV 7 é encontrado em camelos dromedários em países do Oriente Médio e o HEV 8 foi identificado em camelos bactrianos na China (Wang e Meng, 2021).

Em relação à infecção zoonótica por esse vírus, a maioria dos casos relatados em humanos estão relacionados aos genótipos 3 e 4 do *Orthohepevirus A*. O porco doméstico é um importante reservatório para esse vírus. Sooryanarain *et al* (2020) detectou o RNA do genótipo 3 do HEV em 6% de suínos de matadouro nos EUA, o que leva à preocupação quanto à infecção pelo HEV através do consumo de carne suína. De fato, já foram descritos casos de infecções zoonóticas pelos genótipos 3 e 4 do HEV em humanos, por meio da ingestão de carne suína crua ou malcozida, contato direto com esses animais e contaminação da água por fezes (Wang e Meng, 2021).

O mecanismo de infecção do HEV é pouco compreendido e seu receptor celular ainda não foi identificado, apesar de se saber que os proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs) são necessários para a ligação celular do HEV não envelopado na membrana do hepatócito (Songtanin *et al.*, 2023).

Figura 3: Classificação e tropismo do hospedeiro do HEV



Fonte: Adaptado de Wang e Meng (2021)

Já, os quase envelopados entram nos hepatócitos por meio de endocitose mediada por clatrina, dependente de dinamina e com a participação de pequenas proteínas Rab5 e Rab7 relacionadas a GTPases Ras. Esses vírus necessitam internaliza-se para entrar na célula e de um compartimento ácido dentro do lisossoma cujo objetivo é a degradação do quase-envelope viral antes da sua penetração. A ORF 3 torna o ambiente do hospedeiro favorável à replicação viral, no retículo endoplasmático, visto que interage com inúmeras proteínas da célula hospedeira, incluindo os microtúbulos. Essas proteínas irão se ligar à proteína 101 do gene de suscetibilidade tumoral (TSG101), sendo isso um ponto importante na via de transporte (ESCRT), o que facilita o surgimento de vírions nascentes em corpos multivesiculares. Esses corpos irão se unir à membrana plasmática dos hepatócitos e os vírions envelopados serão liberados na corrente sanguínea, enquanto os vírions quase-envelopados, no ducto biliar, onde serão degradados pelos sais biliares (Songtanin *et al.*, 2023). A imunidade humoral e celular limitará a replicação do HEV, permitindo a eliminação da infecção pelo hospedeiro, sendo isso responsável pela natureza autolimitada da maioria dos casos (Iqbal *et al.*, 2023).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO HEV

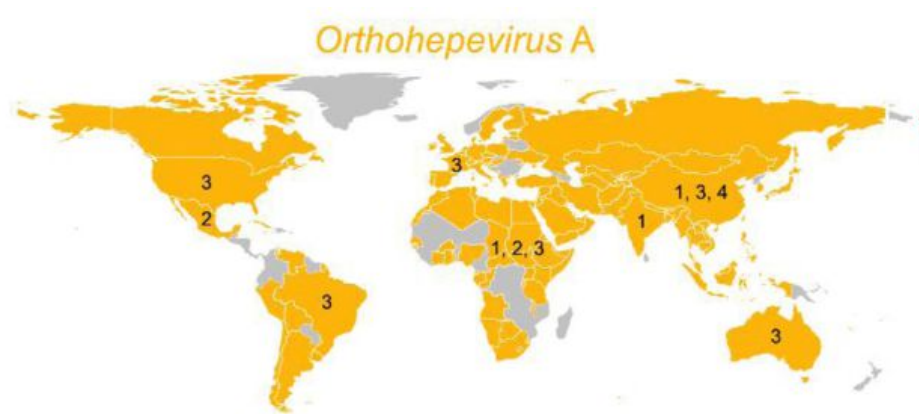
A infecção pelo HEV representa um importante problema de saúde pública pela sua alta morbidade e mortalidade. Globalmente, leva a cerca de 20 milhões de novas infecções e mais de 55.000 mortes anualmente com 3,3 milhões de casos sintomáticos por ano (Wang *et al.*, 2020; Wang e Meng, 2021; Waqar, Sharma, Koirala, 2022).

É o segundo vírus hepatotrópico mais comum no Brasil, ficando atrás do vírus da Hepatite A (EASL, 2018). Estudo realizado por Wang *et al* (2020) evidenciou que as taxas de soroprevalência dos anticorpos anti-HEV IgM e IgG variaram respectivamente de 0,1% a 1,57% e de 9,16% a 38,06% na população geral (Wang *et al.*, 2020). A principal via de transmissão desse vírus nos países em desenvolvimento é a fecal-oral, por meio da água e alimentos contaminados e, através de carnes cruas ou malcozidas de animais infectados, em regiões desenvolvidas ou industrializadas (Wang e Meng, 2021).

Os genótipos HEV1 e HEV2 ocorrem principalmente em locais de baixa infraestrutura sanitária e em desenvolvimento, como África, Ásia, América Central e Oriente Médio, sendo sua principal forma de transmissão a fecal-oral, pela água contaminada (Waqar, Sharma, Koirala, 2022) (Figura 4). A forma de transmissão de pessoa para pessoa é infrequente, mas há casos de transmissão vertical, durante a gestação, com risco elevado de aborto espontâneo e parto prematuro, sendo também descritos casos de transmissão por transfusões sanguíneas (Aslan e Balaban, 2020; Bricks *et al.*, 2019; EASL, 2018, Himmelsbach *et al.*, 2018).

A transmissão pelos genótipos HEV 3 e HEV 4 é verificada principalmente em países desenvolvidos como Estados Unidos, Europa, Austrália, Japão e China (Songtanin *et al.*, 2023) (Figura 4). A infecção ocorre pelo contato com animais infectados (porcos, coelhos, ovelhas, gatos, cães, cabras) ou pela ingestão de frutas e verduras lavadas com água contaminada ou ainda pela ingestão de carnes malcozidas, mexilhões e ostras. Também foram descritos casos de infecção por transfusão sanguínea (Aslan e Balaban, 2020; EASL, 2018; Kamar *et al.*, 2014).

Figura 4: Distribuição global da espécie Orthohepevírus A do HEV



Fonte: Adaptado de Wang e Meng (2021)

2.3 QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HEV

O HEV tem o período de incubação de duas a seis semanas. Após sua ingestão, é absorvido pela mucosa gastrointestinal e passa para a circulação do sistema portal até atingir o fígado, levando a alterações hepáticas semelhantes à hepatite colestática e à hepatite aguda clássica (Waqar, Sharma, Koirala, 2022).

Geralmente, a infecção aguda pelo HEV é assintomática e autolimitada, mas em 5 a 30% dos casos, pode cursar com icterícia e alteração das enzimas hepáticas. Em homens idosos, gestantes e nos portadores de DHC as taxas de mortalidade podem chegar a 10%, 30% e 43% respectivamente (Iqbal *et al.*, 2023).

Na fase prodrômica temos como sintomas: náuseas, vômitos, mialgias, febre, dor abdominal e fadiga, podendo ocorrer hepatomegalia. Nos indivíduos imunocompetentes costuma haver a eliminação espontânea do vírus. Após essa fase de pródromos, há início da fase icterica, caracterizada por colúria e icterícia. O pico das alterações dos testes hepáticos ocorre dentro de uma semana após o início dos pródromos ou seis semanas após a exposição ao vírus em pacientes assintomáticos. Nos casos agudos, há indicação de acompanhamento das enzimas hepáticas, bilirrubina e RNI (Razão Normalizada Internacional). Uma vez resolvida a infecção, esses pacientes não desenvolvem imunidade vitalícia, podendo se reinfectar (Kamar *et al.*, 2014; Waqar, Sharma, Koirala, 2022; Songtanin *et al.*, 2023).

A infecção crônica é definida como a persistência do vírus no organismo por mais de seis meses, sendo as grávidas e os pacientes imunocomprometidos mais susceptíveis. É importante ressaltar que em pacientes imunossuprimidos, mesmo que haja replicação viral, os exames sorológicos, anti-HEV IgM e IgG, podem ser negativos e, é obrigatória a realização das técnicas de amplificação do ácido nucléico no soro ou plasma e, se possível, em amostras fecais (Kamar *et al.*,2013; EASL,2018; Iqbal *et al.*,2023).

Os HEV 3 e HEV 4 podem predispor a insuficiência hepática aguda em pacientes com DHC, levando ao comprometimento da função hepática com o aparecimento de complicações como ascite, encefalopatia e coagulopatia. Além disso, os pacientes imunocomprometidos podem cursar com hepatite crônica e cirrose, por não conseguirem eliminar o vírus (Aslan *et al.*,2020; EASL, 2018).

Em gestantes, a infecção pelo HEV, principalmente no terceiro trimestre, cursa com possibilidade de evolução para hepatite fulminante, com taxa de mortalidade em torno de 30%. A infecção por HEV 1 durante a gravidez leva a um risco aumentado de transmissão vertical, com aumento da frequência de aborto espontâneo, parto prematuro e natimorto (Iqbal *et al.*,2023; Wang e Meng, 2020).

O HEV é responsável, também, por manifestações extra-hepáticas como doenças neurológicas, lesões renais, pancreatite e distúrbios hematológicos que ocorrem tanto em infecções agudas como crônicas, possivelmente pela replicação do HEV nos tecidos envolvidos associado aos efeitos relacionados com o sistema imunitário (Kamar *et al.*,2014; EASL,2018; Iqbal *et al.*,2023).

Essas manifestações são observadas nas infecções pelo HEV 1 e HEV 3. Dentre as neurológicas tem-se a síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa aguda, paralisia de Bell, amiotrofia nevrálgica e meningoencefalite aguda (Kamar *et al.*,2014; EASL2018; Iqbal *et al.*,2023). Enquanto as complicações renais mais comuns são a glomerulonefrite membranoproliferativa e a glomerulonefrite membranosa (Kamar *et al.*,2014; EASL, 2018; Iqbal *et al.*, 2023). Como complicações hematológicas temos a pancitopenia, crioglobulinemia, distúrbios linfoproliferativos, anemia aplástica, trombocitopenia e a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), sendo essa última a manifestação hematológica mais comum em infecções agudas pelo HEV. As manifestações extra-hepáticas menos comuns incluem a tireoidite e a pancreatite aguda (Iqbal *et al.*, 2023; Songtanin *et al.*, 2023).

2.4 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HEV

O diagnóstico deve ser suscitado de acordo com a epidemiologia, já que as manifestações clínicas são inespecíficas em pacientes que desenvolvam hepatite aguda. O HEV possui período de incubação em torno de 15 a 60 dias. O diagnóstico da infecção aguda é feito pela presença do anticorpo anti-HEV IgM, que surge primeiro e pode ser detectado após quatro dias do início da icterícia, podendo permanecer positivo por três a quatro meses e, em alguns casos, por até 1 ano (EASL, 2018; Aslan e Balaban, 2020; Iqbal *et al.*, 2023).

O IgG anti-HEV surge após o IgM e pode permanecer no soro por até 14 anos, mas não oferece imunidade vitalícia. A partir da terceira semana de exposição, pode-se detectar o HEV RNA no sangue e em produtos fecais por quatro a seis semanas, sendo esse utilizado para diagnóstico definitivo (Aslan e Balaban, 2020; EASL, 2018; Iqbal *et al.*, 2023). A infecção crônica é determinada pela presença do HEV RNA no soro ou nas fezes após seis meses. Em pacientes imunocomprometidos cuja resposta imunológica pode não ser eficaz para indução de anticorpos, o teste sorológico é limitado, devendo o diagnóstico ser dado pela detecção do RNA (Waqar, Sharma, Koirala, 2022).

Com isso, a infecção pelo HEV pode ser detectada indiretamente por exames sorológicos através da pesquisa dos anticorpos anti-HEV IgM e IgG ou diretamente pelo genoma viral e por imunoquímica para a proteína HEV ORF2 (Kamar *et al.*, 2014; Songtanin *et al.*, 2023).

2.5 TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HEV

O tratamento da infecção aguda, por ser em sua maioria autolimitada, requer apenas cuidados de suporte. Observa-se melhora dos testes hepáticos entre a primeira e sexta semana do início da doença e, nos casos que evoluam para insuficiência hepática aguda grave, há indicação de transplante hepático (EASL, 2018).

O tratamento com ribavirina (análogo da guanossina e que inibe a síntese de RNA viral), no quadro agudo, ainda é incerto, sendo contraindicada em gestantes devido a sua teratogenicidade (Waqar, Sharma, Koirala, 2022). Quanto ao uso do corticoide não há evidências que o indiquem, apesar de alguns estudos mostrarem melhora da função hepática (EASL, 2018; Iqbal *et al.*, 2023).

A infecção crônica é observada em pacientes imunossuprimidos. Em pacientes transplantados de órgãos sólidos, o tratamento requer a diminuição da dose do

imunossupressor e/ou uso de terapia antiviral, sendo observada a eliminação viral em um terço dos casos, apenas com a redução do imunossupressor. Pode-se usar ribavirina, peginterferon ou ambos (Waqar, Sharma, Koirala, 2022; Kupke e Werner, 2021; Kamar *et al.*, 2014).

O interferon- α peguilado (PEG-IFN- α) é utilizado há mais de 30 anos em doentes com hepatite B crônica e pode ser usado em receptores de transplante hepático, com possibilidade de eliminação do HEV após três meses de tratamento. É contraindicado em receptores de transplantes de pulmão, coração, rim e pâncreas, pois aumenta o risco de rejeição destes órgãos. (EASL, 2018; Songtanin *et al.*, 2023).

Apesar de não haver ensaios clínicos com a ribavirina, ela continua como droga de escolha em pacientes transplantados de órgãos sólidos, já que é a mais estudada através de relatos e séries de casos, demonstrando alta taxa de resposta virológica sustentada (RVS) após três meses de tratamento na dose de 600 mg/dia, com RVS de até 78%. Nos casos de recidiva, os pacientes tratados com ribavirina por um período de seis meses, cursaram com eliminação viral e RVS (EASL, 2018).

Há vacina disponível, mas aprovada apenas na China, no ano de 2011, com eficácia no estabelecimento de imunidade contra os genótipos 1 e 4 do HEV. É administrada em três doses separadas aos 0, 1 e 6 meses e sua eficácia foi relatada como sendo de 100% durante os primeiros 12 meses e 86,6% em 4,5 anos de acompanhamento. Estão em andamento ensaios clínicos randomizados em outras regiões endêmicas, incluindo Paquistão e Bangladesh (Iqbal *et al.*, 2023; Songtanin *et al.*, 2023).

2.6 ESQUISTOSSOMOSE MANSONI E FIBROSE HEPÁTICA

A EM é uma parasitose causada pelo *S. mansoni*, tendo o homem como seu hospedeiro definitivo e os caramujos do gênero *Biomphalaria*, como hospedeiro intermediário (Katz, 2018). É classificada em duas fases: inicial (aguda) e tardia (crônica) (Gomes, Domingues, Barbosa, 2017).

Na forma aguda, ocorre a fase pré-postural, com a penetração das cercárias na pele do hospedeiro definitivo, podendo levar a um quadro de eritema e erupções micropapulares pruriginosas na epiderme, conhecido como dermatite cercariana. Em seguida, há um período de incubação com o desenvolvimento dos esquistossômulos e sua passagem pelos pulmões e pela circulação sanguínea, podendo variar entre 40 e 60 dias. A fase pós-postural, acontece com a instalação dos casais de vermes no sistema porta e sua ovoposição, com sintomas como

diarreia, com ou sem sangue, associada a febre elevada, calafrios, tosse, astenia, anorexia, vômitos e cólicas abdominais (Gomes, Domingues, Barbosa, 2017).

Já a infecção crônica se dá pela deposição dos ovos desses parasitas nos tecidos do corpo humano, principalmente no fígado e, com isso, o surgimento de respostas imunológicas contra aqueles, com o desenvolvimento de granulomas e, posteriormente, FPP. A forma intestinal caracteriza-se por episódios de diarreia mucossanguinolenta associada a dor ou desconforto abdominal; na forma hepatointestinal, os indivíduos podem apresentar os sintomas gastrointestinais juntamente com hepatomegalia. Persistindo a exposição crônica e agressão hepática, ocorre a evolução para forma hepatoesplênica, caracterizada por hepatoesplenomegalia e hipertensão portal e suas complicações, como risco de varizes esofágicas, hematêmese e/ou melena. (Mazigo *et al.*, 2017; BRASIL, 2014).

Após cada episódio de hemorragia digestiva, poderá haver necrose de hepatócitos pela isquemia causada pelo sangramento e, a depender da intensidade e do número desses episódios hemorrágicos, poderá ocorrer disfunção hepáticas nesses doentes. Há outros fatores que podem agravar a doença hepática nos pacientes com esquistossomose, como o consumo contínuo de álcool ou a doença hepática gordurosa, decorrente da obesidade, diabetes mellitus ou dislipidemias. Ainda se descreve a piora da doença hepática nos casos com a forma hepatoesplênica pela coinfeção com vírus hepatotrópicos (Gomes, Domingues, Barbosa, 2017; Li *et al.*, 2020).

O acompanhamento desses pacientes, com relação aos danos causados no fígado, pode ser feito através de métodos invasivos e não invasivos. A biópsia hepática é considerada um método valioso na avaliação e estadiamento da fibrose hepática, mas é pouco utilizada nesse perfil de pacientes devido aos riscos inerentes a esse procedimento invasivo (Domingues, Ferraz, 2012; Gomes, Domingues, Barbosa, 2017).

A ultrassonografia de abdome é um método bastante utilizado na prática clínica, que permite a identificação e a classificação da FPP, além de avaliar o parênquima hepático, esplênico e sinais de hipertensão portal. O protocolo de Níamey classifica a FPP em seis padrões de imagem que vão da letra A (fígado normal) até a F (fibrose muito avançada). Observou-se que esses padrões de FPP se associavam com a forma clínica da EM e com a intensidade da pressão no sistema porta (Richter *et al.*, 2001; Domingues, Ferraz, 2012; Gomes, Domingues, Barbosa, 2017).

Com isso, podemos com o exame de ultrassom de abdome avaliar a forma clínica da esquistossomose que o paciente apresenta. Na forma hepatointestinal não há FPP ou é leve (padrão C); na hepática, há FPP (padrão D ou E) sem esplenomegalia e, na hepatoesplênica, a

FPP corresponde ao padrão E ou F, com presença de esplenomegalia ou sinais de hipertensão portal (Richter *et al.*, 2001; Domingues, Ferraz, 2012; Gomes, Domingues, Barbosa, 2017).

Entre os métodos indiretos de avaliação da fibrose hepática, os mais utilizados são o índice da relação aspartato aminotransferase/ plaquetas (APRI) e o índice de fibrose com base em 4 fatores (FIB-4) por apresentarem baixo custo e serem amplamente disponíveis, no entanto, o APRI e o FIB-4 foram desenvolvidos originalmente para pacientes com Hepatite C crônica (Liaqat *et al.*, 2021; EASL, 2015).

Outro marcador indireto de avaliação de fibrose hepática validado em pacientes com EM, é o índice Coutinho (IC). Ele utiliza fosfatase alcalina (FA) e número de plaquetas, constituindo ferramenta na distinção de pacientes sem ou com pouca FPP daqueles com FPP avançada e, pode ser de fácil utilização na prática clínica. Seu nome foi em homenagem ao Professor Amaury Domingues Coutinho, grande pesquisador pernambucano na área de EM no Brasil e principalmente na sua região (Barreto *et al.*, 2022).

Os escores utilizam exames sanguíneos simples de rotina. O APRI pode ser calculado a partir da seguinte fórmula: $APRI = [Nível\ AST\ (U/L) / Valor\ superior\ do\ normal / Contagem\ de\ plaquetas\ (109/L)] \times 100$. A interpretação do referido índice se dá através de dois valores sendo $APRI \leq 0,5$: pouca chance de haver fibrose significativa e $\geq 1,5$: há fibrose avançada e grande possibilidade de cirrose (Liaqat *et al.*, 2021; EASL, 2015).

Já o FIB-4 é calculado através da fórmula: $FIB4 = [idade\ (anos) \times AST\ (U/L)] / [contagem\ de\ plaquetas\ (109/L) \times \{ALT\ (U/L)^{1/2}\}]$ e pode ser avaliado utilizando-se dois pontos de corte, sendo que valores inferiores a 1,45 indicam ausência de fibrose significativa e superiores 3,25: fibrose avançada (Sterling *et al.*, 2006; Younossi *et al.*, 2021). Enquanto o IC, através da fórmula: $[(FA/LSN) / (plaquetas)] \times 100$. Utiliza um ponto de corte de $\geq 0,316$ para confirmar fibrose avançada, com área sob a curva ROC de 0,70, sensibilidade 65,2% e especificidade 73,1% (Barreto *et al.*, 2022).

2.7 HEV NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI E NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

O *S. mansoni* altera a resistência do hospedeiro a infecções. A fase crônica da doença é caracterizada por uma hiporresponsividade imune, o que favorece a aquisição de infecções virais. Há um comprometimento da imunidade humoral, observado pela elevação das imunoglobulinas em todas as fases da doença, principalmente na aguda e na forma hepatoesplênica. Já se sabe que paciente imunocomprometido se torna mais susceptível à

infecção pelo HEV, com possibilidade de evolução mais rápida para cirrose, hepatite fulminante e maior mortalidade (Passos-Castilho *et al.*, 2016; Serufo, Lambertucci, 2017).

Há poucos estudos brasileiros que avaliaram a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com EM. O de Paraná *et al* (1997), em 701 amostras de soro do banco de soros da unidade de referência em hepatologia no Nordeste do Brasil, contemplando 200 doadores de sangue, 79 pacientes com hepatite viral aguda, 392 pacientes hemodialisados e 30 portadores de EM, encontrando uma prevalência do anti-HEV IgG de 10% neste último grupo (Paraná *et al.*, 2017).

O segundo, realizado por Passos-Castilho *et al* (2016), com 80 pacientes esquistossomóticos atendidos em um Hospital Terciário do estado de Pernambuco, encontrou prevalência de 18,8%. Neste estudo, os pacientes foram submetidos a realização de exame ultrassonográfico para avaliação da FPP, pela classificação de Niaméy e foi evidenciado que em torno de um terço (32,5%) apresentavam padrões avançados (E e F) de FPP, e os doentes com o anti-HEV IgG reagente, cursaram com níveis mais elevados de ALT e GGT (Passos-Castilho *et al.*, 2016). E, por último, estudo realizado por Araújo *et al* (2023), com 16 pacientes esquistossomóticos, sem outra doença hepática associada, cuja prevalência do anti-HEV IgG foi de 14,30%.

O HEV tem potencial de levar a lesões na estrutura hepática, com formação de fibrose e posteriormente cirrose, dentro de dois a cinco anos (Damiris *et al.*, 2022). Em estudo realizado por Wang *et al* (2020) envolvendo pacientes sem DHC e pacientes com DHC com e sem cirrose, de diversas etiologias, que tinham o anticorpo anti-HEV IgM positivo, foi observado que o estágio da DHC e não a sua etiologia relacionou-se a maior risco de falência hepática (Wang *et al.*, 2020).

Kamar *et al* (2014) em estudo de coorte envolvendo pacientes Indianos com DHC, observou que os que tiveram a doença descompensada pela infecção aguda pelo HEV tiveram pior prognóstico, com mortalidade em 1 ano de 70% (Kamar *et al.*, 2014). Apesar dessa alta letalidade, ainda não há recomendação de investigação sorológica neste perfil de pacientes (Bricks *et al.*, 2018).

Sabe-se que pacientes transplantados de fígado que cursam com infecção pelo HEV têm maior risco de desenvolver cirrose (Unzueta e Rakela, 2014). Em muitos casos o aumento das enzimas hepáticas no transplante hepático é associada a doença do enxerto versus hospedeiro, complicações vasculares, complicações biliares ou lesão hepática induzida por medicamentos e até poucos anos atrás se pensava na possibilidade de infecção pelo HEV nesse perfil de pacientes. Por isso, havia pequeno número de casos relatados de infecção

crônica por HEV em pacientes transplantados de órgãos sólidos que cursavam com elevação de enzimas hepáticas (Songtanin *et al.*, 2023).

Estudo realizado por Kamar *et al* (2008) em pacientes transplantados de órgãos sólidos, relata infecção aguda pelo HEV neste perfil de doente, sendo três casos em pacientes de transplante hepático, nove em transplantados renais e dois que receberam rim e pâncreas, e, em todos o HEV RNA foi positivo. Dos 14 pacientes, oito (57%) evoluíram para hepatite crônica, com permanência alta dos valores de aminotransferases e positividade para o RNA HEV no soro e nas fezes em média de 15 meses após a fase aguda. Esse foi o primeiro estudo que sugeriu que a infecção pelo HEV em receptores de transplantes de órgãos sólidos pode cronificar (Kamar *et al.*, 2008).

Há poucos estudos sobre a soroprevalência do HEV em pacientes esquistossomóticos na população brasileira, principalmente com formas leves da doença. Portanto, este trabalho pretende determinar a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com esquistossomose mansoni e sua associação com biomarcadores (hematológicos, bioquímicos e índice Coutinho) preditores de fibrose hepática, com o comprimento longitudinal do baço e com o padrão de fibrose periportal, segundo classificação de Niamy.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Determinar a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com esquistossomose mansoni e sua associação com biomarcadores (hematológicos, bioquímicos e índice Coutinho) preditores de fibrose hepática, com o comprimento longitudinal do baço e com o padrão de fibrose periportal, segundo classificação de Niaméy.

3.2 ESPECÍFICOS

Caracterizar os dados sociodemográficos, laboratoriais e clínicos dos pacientes esquistossomóticos segundo a sorologia do anti-HEV IgG.

Verificar a associação do comprimento longitudinal do baço e de biomarcadores laboratoriais (plaquetas, fosfatase alcalina e índice Coutinho) preditores de fibrose hepática segundo a sorologia do anti-HEV IgG.

Analisar a presença de FPP por meio da classificação de Niaméy nos pacientes com esquistossomose, segundo a sorologia do anti-HEV IgG.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO, PERÍODO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Estudo seccional, realizado com banco de dados e soroteca de 379 pacientes esquistossomóticos que participaram do projeto de validação do Índice Coutinho (IC), conduzido entre os anos de 2015 e 2016 no município de Jaboatão dos Guararapes, área endêmica para EM no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil (Barreto et al, 2022).

4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E COLETA DE DADOS

Para o projeto de validação do IC foi solicitado, nos anos de 2015 e 2016, ao Programa de Controle de Esquistossomose (PCE) do município de Jaboatão dos Guararapes, vinculado à Atenção Básica de Saúde e que realiza busca ativa de casos de esquistossomose por meio de exame coprológico (Quinino *et al.*, 2010), que encaminha-se às Unidades Básicas de Saúde (UBS) daquele município, pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os gêneros; com história epidemiológica de contato com fontes de água em áreas endêmicas para esquistossomose e com presença de ovos de *S. mansoni* no exame parasitológico de fezes Kato-Katz.

Nas UBS, os pacientes foram inicialmente entrevistados, sendo procedido a coleta de dados demográficos e clínicos e, posteriormente, submetidos a exame ultrassonográfico (GE Healthcare Logic E) de abdome superior, realizado por um único operador experiente (ALCD), para categorização da FPP (Barreto *et al.*, 2022) pela classificação de Niaméy, que identifica seis padrões de fibrose: A – ausência de fibrose; B – fibrose duvidosa; C- fibrose periférica; D- fibrose central; E – fibrose avançada; F- fibrose muito avançada (Ritcher *et al.*, 2001).

Após a realização do ultrassom, coletou-se sangue venoso para dosagem da FA e contagem de plaquetas. Com os resultados dos níveis séricos da FA e contagem das plaquetas, foi calculado o IC, através da seguinte fórmula: $[(FA/LSN) / (plaquetas)] \times 100$ (Barreto *et al.*, 2022). As amostras foram centrifugadas e os soros identificados e congelados a - 20°C, em freezer, no laboratório do Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Recife, Pernambuco, nos anos de 2015 e 2016. Para este estudo, reutilizou-se o banco de dados e os soros dos pacientes recrutados para o estudo de validação do IC. No laboratório de virologia do Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Recife; as amostras de soros, congeladas a - 20°C, em freezer vertical, foram identificadas, retiradas e postas na bancada do laboratório. Após atingir a temperatura

ambiente, procedeu-se a pesquisa do anti-HEV IgG por meio do método de ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando o kit comercial Hepatite E (HEV) IgG (EUROIMMUN®), seguindo as instruções do fabricante e, os casos indeterminados foram considerados negativos. Nos casos positivos, realizou-se a pesquisa do HEV-RNA por PCR em tempo real, extraído a partir 200 µL de soro utilizando o kit QIAmp® MinElute® Virus Spin Kit (QIAGEN, Hilden Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante, no laboratório de Virologia, laboratórios de investigação médica (LIM/52), do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo. As amostras de soro, enviadas para São Paulo, foram congeladas em gelo seco e transportadas via empresa aérea segundo as normas de transporte de amostras biológicas.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Sorologias positivas para hepatite crônica B ou C;
- Insuficiência de alíquota do soro para pesquisa do anti-HEV IgG.

4.4 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.4.1 Variável Dependente

A pesquisa do IgG anti-HEV pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA) e categorizado como variável qualitativa nominal (1. Reagente / 2. Não reagente).

4.4.2 Variáveis Independentes

VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS/BIOLÓGICAS			
Variável	Definição Conceitual	Classificação	Categorização
Idade	Intervalo de tempo, medido em anos completos, entre a data do nascimento e a data de realização da coleta sérica.	Quantitativa discreta	
Sexo	Sexo biológico	Qualitativa nominal	1. Masculino 2. Feminino

VARIÁVEIS CLÍNICAS			
Variável	Definição Conceitual	Classificação	Categorização
Análises laboratoriais	Análise bioquímica em soro da FA e contagem de plaquetas.	Quantitativa contínua	FA em U/L Plaquetas em mm ³
Índice Coutinho	Índice biológico utilizado como ferramenta na distinção de pacientes sem ou com pouca fibrose periportal daqueles com fibrose periportal avançada e que utiliza a FA e o número de plaquetas em sua fórmula: $[(FA)/(LSN) / (plaquetas)] \times 100.$	Quantitativa contínua	< 0,228: ausência de fibrose ≥ 0,316: fibrose avançada
Classificação da fibrose periportal	Exame de ultrassonografia abdominal utilizando a classificação de Níamey como referência.	Qualitativa ordinal	Duas categorias 1.Padrões A/B/C 2.Padrões D/E/F
Tamanho longitudinal do baço	Exame de ultrassom de abdome para avaliação do tamanho longitudinal do baço	Quantitativa contínua	Medido em centímetros

4.5 PLANO DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram retirados do banco do estudo prévio e armazenados em um banco de dados próprio criado exclusivamente para esta pesquisa. A análise descritiva foi realizada quando foram verificadas as frequências absolutas e relativas e a apresentação das variáveis através de tabelas. A prevalência da infecção pelo HEV e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) foram calculados. Para verificar a significância estatística nas diferenças encontradas de distribuição de frequência das variáveis categóricas, segundo a positividade do marcador sorológico para o HEV, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Os resultados com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A análise dos dados foi realizada utilizando o Programa Stata, versão 15 (StataCorp, CollegeStation, Estados Unidos).

5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPE/ Ebserh, sob o parecer número 6.470.362 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 72596923.7.0000.5208 (Anexo A).

6 RESULTADOS

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

6.1 ARTIGO

Soroprevalência do vírus da Hepatite E em pacientes com esquistossomose vivendo em uma zona endêmica no Brasil

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da Hepatite E (HEV) constitui relevante problema de saúde pública, sendo endêmica em grande parte dos países industrializados.¹ Por ano, a incidência mundial é estimada em 20 milhões de infectados, segundo a Organização Mundial de Saúde (2023), com 3,3 milhões de casos sintomáticos.²

O HEV pertence à família Hepeviridae, a qual se divide em dois gêneros, o Piscihepevirus e Orthohepevirus. Este último possui quatro espécies (A-D) e há oito genótipos da espécie A, dos quais quatro são capazes de infectar humanos.³⁻⁵ Os genótipos HEV 1 e HEV 2 ocorrem principalmente em locais com pouca infraestrutura sanitária de países em desenvolvimento, como a África, Ásia, América Central e Oriente Médio.^{3,4} A transmissão ocorre por via fecal-oral através de água contaminada por fezes humanas, sendo a contaminação de pessoa para pessoa infrequente. Há descrição de transmissão parenteral e vertical.^{1,3,4}

Os genótipos HEV 3 e HEV 4 ocorrem sobretudo nos países desenvolvidos, como Estados Unidos da América, Japão e China.⁶ A infecção é zoonótica com transmissão através do contato com animais infectados, como porcos, coelhos, ovelhas, gatos, cães, cabras ou pelo do consumo de alimentos, como carnes cruas ou malcozidas e lavagem de frutas e verduras com água contaminada. O HEV 3 já foi detectado em mexilhões e ostras, como também já foi descrita a transmissão parenteral.^{1,3,7}

A infecção pelo HEV é autolimitada, embora possa cronicar em indivíduos imunossuprimidos, com agressão hepática persistente, fibrose e cirrose. Em pacientes com doença hepática crônica (DHC) pode levar a descompensação clínica e mau prognóstico.^{1,3,4,8}

A Esquistossomose Mansoni (EM) persiste como problema de saúde no Brasil, acometendo em torno de 1,5 milhões de pessoas.⁹ Faz parte do grupo das doenças tropicais negligenciadas, que afetam populações de baixa renda em todo o mundo.⁹ Importante

mecanismo patológico dessa doença é deposição de colágeno e componentes da matriz extracelular no fígado, provenientes da resposta granulomatosa provocada por antígenos solúveis secretados pelos ovos do parasita com surgimento de fibrose periportal (FPP)¹⁰, mas sem esplenomegalia ou sinais de hipertensão portal, caracterizando a forma hepática. Com a exposição crônica e persistindo a agressão, ocorre a evolução para forma hepatoesplênica, caracterizada por hepatoesplenomegalia e hipertensão portal com suas complicações.¹¹

O diagnóstico da FPP pode ser dado por biomarcadores séricos e técnicas de imagem. Como biomarcador sérico dispõe-se do índice Coutinho (IC) que utiliza a fosfatase alcalina (FA) e o número de plaquetas, constituindo uma ferramenta na distinção de pacientes sem ou com pouca FPP daqueles com FPP avançada em áreas endêmicas da doença, através da fórmula: $[(FA/LSN) / (plaquetas)] \times 100$. Utiliza um ponto de corte de $\geq 0,316$ para confirmar fibrose avançada.^{12,13}

Outro método confiável e de uso rotineiro na avaliação da FPP é a ultrassonografia (US) de abdome, sendo útil tanto na avaliação das características clínicas do dano hepático como na classificação dos padrões da doença com base nos critérios de Niamy.^{13,14}

A EM e a infecção pelo HEV apresentam em comum a possibilidade de serem adquiridas em locais com precárias condições sanitárias. Em regiões endêmicas, pacientes com as formas avançadas da EM, como a hepatoesplênica, podem evoluir mais rapidamente para cirrose, quando ocorre associação com hepatite C.¹⁵

Há algumas evidências de circulação do HEV no Brasil.¹⁶ Estudo publicado por Oliveira et al (2023), descreveu elevada prevalência do HEV 3 em suínos, tanto em fazendas de grande porte como em sítios familiares, sendo esse genótipo o único identificado no Brasil, o que reflete transmissão zoonótica.¹⁷

Há poucos estudos publicados sobre a prevalência da infecção pelo HEV, com pequenas casuísticas, em pacientes esquistossomóticos em nosso país; sendo um no estado da Bahia e dois, em Pernambuco. E, em todos, os pacientes foram avaliados em serviços de referência em hepatologia.^{18,19,20}

Diante da escassez de dados populacionais sobre a ocorrência do HEV em pacientes esquistossomóticos e considerando que essa coinfeção poderá predispor pior desfecho da doença hepática nesses pacientes. Esse estudo tem como objetivo determinar a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes com EM e sua associação com biomarcadores (hematológicos, bioquímicos e IC) preditores de fibrose hepática, com o comprimento longitudinal do baço e com o padrão de fibrose periportal, segundo classificação de Niamy.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho, período, local e população do estudo

Estudo seccional, realizado com banco de dados e soroteca de 379 pacientes esquistossomóticos que participaram do projeto de validação do IC, conduzido entre os anos de 2015 e 2016 no município de Jaboatão dos Guararapes, área endêmica para EM no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil.¹²

Para o projeto de validação do IC foi solicitado, nos anos de 2015 e 2016, ao Programa de Controle de Esquistossomose (PCE) do município de Jaboatão dos Guararapes, vinculado à Atenção Básica de Saúde e que realiza busca ativa de casos de esquistossomose por meio de exame coprológico²¹, que encaminha-se às Unidades Básicas de Saúde (UBS) daquele município, pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os gêneros; com história epidemiológica de contato com fontes de água em áreas endêmicas para esquistossomose e com presença de ovos de *S. mansoni* no exame parasitológico de fezes Kato-Katz.¹²

Nas UBS, os pacientes foram inicialmente entrevistados, sendo procedido a coleta de dados demográficos e clínicos e, posteriormente, submetidos a exame ultrassonográfico (GE Healthcare Logic E) de abdome superior, realizado por um único operador experiente (ALCD), para categorização da FPP, pela classificação de Niamey.^{12,14}

Após a realização do ultrassom, foram coletadas amostras de sangue venoso para dosagem da FA e contagem de plaquetas. Com os resultados dos níveis séricos da FA e contagem das plaquetas, foi calculado o IC. As amostras foram centrifugadas e os soros identificados e congelados a - 20°C, em freezer, no laboratório do Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Recife, Pernambuco, nos anos de 2015 e 2016.¹²

Pesquisa do anti-HEV IgG

Para este estudo, reutilizamos o banco de dados e os soros daqueles pacientes recrutados para o estudo de validação do IC. No laboratório de virologia do Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Recife; as amostras de soros, que estavam congeladas a - 20°C, foram identificadas, retiradas e postas na bancada do laboratório. Após atingir a temperatura ambiente, foi procedida a pesquisa do anti-HEV IgG por meio do método ELISA utilizando o kit comercial Hepatite E (HEV) IgG (EUROIMMUN®), seguindo as instruções do fabricante e, os casos indeterminados foram considerados negativos.

Nos casos positivos, realizou-se a pesquisa do HEV-RNA por PCR em tempo real, extraído a partir 200 µL de soro utilizando o kit QIAmp® MinElute® Virus Spin Kit

(QIAGEN, Hilden Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante, no laboratório de Virologia, laboratórios de investigação médica (LIM/52), do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo. As amostras de soro, enviadas para São Paulo, foram congeladas em gelo seco e transportadas via empresa área segundo as normas de transporte de amostras biológicas.

Aspectos éticos

Este estudo obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFPE/ Ebserh, sob o parecer número 6.470.362 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 72596923.7.0000.5208.

Análise estatística

Os dados foram retirados do banco do estudo prévio e armazenados em um banco de dados próprio criado exclusivamente para esta pesquisa. A análise descritiva foi realizada quando foram verificadas as frequências absolutas e relativas e a apresentação das variáveis através de tabelas. A prevalência da infecção pelo HEV e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) foram calculados.

Para verificar a significância estatística nas diferenças encontradas de distribuição de frequência das variáveis categóricas, segundo a positividade do marcador sorológico para o HEV, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Os resultados com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A análise dos dados foi realizada utilizando o Programa Stata, versão 15 (StataCorp, CollegeStation, Estados Unidos).

RESULTADOS

Do total de 379 alíquotas de soros armazenados do estudo prévio, 286 foram testados para o anti-HEV IgG, encontrando-se uma prevalência do HEV de 5,24% (IC95%: 3,17 – 8,54). A pesquisa do HEV-RNA foi negativa em todos os 15 soros positivos para o anti-HEV IgG. Cinco amostras (1,32%) testaram positivas para o HBsAg e uma (0,26%) para o anti-HCV. Foram excluídas as demais, 87 (22,90%), por apresentarem alíquota insuficiente para pesquisa do anti-HEV IgG.

As características sociodemográficas e laboratoriais dos 286 pacientes com EM estão descritas na Tabela 1 e as características ultrassonográficas: avaliação do padrão de fibrose

periportal, segundo a classificação de Niamy e, tamanho longitudinal do baço estão descritas na Tabela 2.

Os níveis séricos da FA ($p < 0,001$) e os valores do Índice Coutinho ($p < 0,001$) foram mais elevados e a contagem de plaquetas foi menor ($p = 0,067$) nos casos positivos para o anti-HEV IgG (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e laboratoriais dos 286 pacientes com esquistossomose mansoni em zona endêmica, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Pernambuco, Brasil.

Características	Total	Anti-HEV IgG		p-valor
	n	Reagente	Não Reagente	
Sexo (%)				
Masculino	112 (39)	8 (7,1)	104 (92,8)	0,248 ^a
Feminino	174 (61)	7 (4,0)	167 (96,0)	
Idade (em anos)				
18 – 44 (%)	160 (56)	8 (5,0)	152 (95,0)	0,844 ^a
45 - 80 (%)	126 (44)	7 (5,5)	119 (94,5)	
Plaquetas(/mm ³)*	260.244 ± 100,5	214.000 ± 93,5	262.804 ± 100,4	0,067
FA (UI/L)*	74,7 ± 28,3	102,5 ± 80,2	73,2 ± 21,50	< 0,001
Índice Coutinho*	0,40 ± 0,90	1,37 ± 3,70	0,35 ± 0,20	< 0,001

a - Qui-Quadrado. * Valores em média ± DP. FA: fosfatase alcalina

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a classificação de FPP de Niamy: aqueles com FPP ausente ou leve (padrões A/B/C) e aqueles com FPP moderada e avançada (padrões D/E/F). Maior ocorrência do anti HEV IgG foi observada nos pacientes com padrões de FPP mais avançados (D/E/F). Adicionalmente, o baço apresentou maior comprimento longitudinal ($p = 0,039$) nos casos com o anti-HEV IgG positivo (Tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação do padrão de fibrose periportal, segundo a classificação de Niamy, e tamanho do baço dos 286 pacientes com esquistossomose mansoni em zona endêmica, conforme a sorologia para anti-HEV IgG, Pernambuco, Brasil.

Características	Total n (%)	Anti-HEV IgG		p-valor
		Reagente	Não Reagente	
Fibrose periportal				
Padrões A/B/C	170 (59,4)	5 (2,9)	165 (97,1)	0,034 ^b
Padrões D/E/F	116 (40,6)	10 (8,6)	106 (91,4)	
Baço (cm)*	9,65 ± 2,1	10,70 ± 4,0	9,59 ± 2,0	0,039

b-Teste Exato de Fisher. * Valores em média ± DP.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência do anti-HEV IgG em pacientes esquistossomóticos foi de 5,24%, sendo negativa a pesquisa do HEV-RNA em todos os casos positivos para o anticorpo IgG do HEV.

Dentre os vírus hepatotrópicos, a infecção pelo HEV ainda é pouco estudada, todavia se observa crescente interesse em compreender qual o impacto deste agente ao infectar pacientes com DHC ou imunossuprimidos. Em nosso meio, os dados sobre as repercussões da infecção pelo HEV associada a FPP nos pacientes com EM e suas consequências são muito escassos. Talvez, um dos motivos para a escassez seja a pouca disponibilidade dos testes para pesquisa do anti-HEV, sobretudo para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Com efeito, estudo de metanálise demonstrou prevalência global do anti-HEV IgG de 12,47%, com a seguinte distribuição: África (21,76%), Ásia (15,80%), Europa (9,31%), América do Norte (8,05%), América do Sul (7,28%) e Oceania (5,99%). Uma subanálise de dez estudos brasileiros, com cerca de 4.739 casos, demonstrou prevalência de 6,39% do anticorpo IgG contra HEV.²²

Outro artigo de revisão sistemática e metanálise demonstrou maior soroprevalência do anti-HEV IgG nos EUA do que na América Latina, independente da coorte de pacientes, do teste utilizado e da qualidade metodológica (OR: 1,82 (1,06- 3,08), p = 0,03). A prevalência encontrada nos EUA foi o dobro da observada no Brasil, sendo respectivamente 9% e 4,2%, utilizando o mesmo teste. Em imunodeficientes (infectados pelo HIV ou transplantados de órgãos sólidos), naqueles com ocupações de risco (contato direto com suínos ou animais selvagens ou trabalhadores florestais) e nos portadores de doenças crônicas (doença hepática,

renal crônica e dialíticos) dos EUA, as taxas foram, respectivamente, 12,2%, 12,1% e 10,4%. Já para o mesmo perfil de pacientes no Brasil, as taxas encontradas foram, respectivamente, 5,8%, 5,7% e 4,9%.²³

No Brasil, revisão sistemática e metanálise revelou prevalência na população adulta do anti-HEV IgG de 6%, sendo que na população geral e em doadores de sangue essa soroprevalência foi de, respectivamente, 3% e 7%.¹⁶

Contudo, a prevalência da infecção pelo HEV é variável entre as regiões do Brasil, sendo maior na região sul. Com efeito, estudo desenvolvido no Rio Grande do Sul com três mil amostras de sangue encontrou o anti-HEV IgG em 59,4% dos indivíduos. Os autores sugerem que a elevada prevalência possa estar relacionada ao maior consumo de carnes malcozidas. Chamam atenção ainda para o uso do estrume de porcos como fertilizantes, que configura risco para contaminação pelo HEV de vegetais e águas.²⁴

Já em Pernambuco, a prevalência descrita do anti-HEV é inferior. Pesquisa realizado com 996 candidatos a doação e doadores de sangue na cidade do Recife, encontrou soroprevalência para o anti-HEV IgG de 0,9%.²⁵ No presente estudo, observou-se prevalência mais elevada do anti-HEV IgG em esquistossomóticos, o que pode estar relacionado ao local de moradia, já que os pacientes deste estudo residiam em zona endêmica e, possivelmente, tinham maior contato com águas contaminadas por dejetos e com animais domésticos, além das precárias condições da infraestrutura sanitária nessa região.

Há poucos dados sobre a coinfeção do anti-HEV em esquistossomóticos no Brasil. Na Bahia, estudo com 30 pacientes e em Pernambuco com 80 pacientes, observaram prevalências de 10% e 18,8%, respectivamente.^{19,20} No segundo estudo, que avaliou esquistossomóticos em Recife, os autores sugerem que a elevada prevalência possa ser decorrente das precárias condições socioeconômicas dos pacientes, favorecendo a aquisição de ambas as infecções. Em adição, seria importante destacar que nos dois estudos os pacientes foram selecionados em ambulatórios especializados de Hospitais Terciários e apresentavam formas mais graves da EM.^{19,20} No trabalho em Pernambuco, os casos com anti-HEV positivo também apresentavam níveis mais elevados de enzimas hepáticas.²⁰ Diferentemente, o presente estudo avaliou pacientes com formas menos avançadas da EM.

De fato, alguns autores já demonstraram que a infecção pelo HEV em pacientes imunossuprimidos predispõe a evolução para hepatite crônica e progressão mais rápida para cirrose.²⁶⁻²⁹ Estudo realizado com 85 pacientes transplantados de órgãos sólidos, infectados pelo HEV, em 17 centros dos EUA e da Europa, observou que 56 (65,9%) casos evoluíram para hepatite crônica, dos quais oito desenvolveram cirrose e dois necessitaram de segundo

transplante hepático.²⁹ Por outro lado, estudo brasileiro envolvendo 294 transplantados de fígado, não identificou maior grau de fibrose naqueles que apresentaram marcadores de infecção pelo HEV, incluindo anticorpos e HEV-RNA.³⁰

Evolução desfavorável, entretanto, foi observada em estudo brasileiro, que avaliou 618 pacientes cronicamente infectados pelo HCV, cuja prevalência do anti-HEV IgG nos cirróticos foi superior à dos não cirróticos (13,2% vs 8%, OR = 1,74, p = 0,04). Os autores sugerem que a associação entre cirrose e infecção prévia por HEV pode agilizar o processo de fibrose hepática nos pacientes com hepatite C crônica.³¹

Na Bahia, foram investigados 301 pacientes com DHC de diversas etiologias e observada prevalência do anti-HEV IgG de 12,95%.³² De forma similar, em nosso meio, Araújo et al (2023) pesquisaram o anti-HEV IgG em 227 pacientes com DHC de diversas etiologias, dentre elas a EM, e observaram sete casos positivos (3,08%). Verificaram maior frequência do anti-HEV entre aqueles com indícios de doença hepática mais avançada, incluindo maiores valores dos índices APRI e FIB-4. Vale destacar ainda que entre os sete casos com anti-HEV positivo, quatro tinham a EM na etiologia da doença hepática, sendo um com a forma isolada e três com EM associada à outras causas da DHC.¹⁸

No presente estudo, também foi observada maior frequência do anti-HEV IgG entre os casos com EM e indícios de FPP mais avançada, tanto através do padrão de fibrose avaliado pelo US como pelo IC, corroborando com os dados acima descritos em pacientes com DHC de outras etiologias.^{18,20,31}

Enfim, cabe salientar que a principal limitação deste estudo foi certamente o seu desenho. A maior frequência do anti-HEV IgG nos casos mais graves não permite estabelecer se a coinfeção pelo HEV proporcionou a evolução para formas mais avançadas da EM ou se foi decorrente de maior exposição desses pacientes esquistossomóticos ao contato com água e alimentos contaminados pelo HEV.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a soroprevalência do anti-HEV IgG em pacientes esquistossomóticos em zona endêmica da região do Nordeste do Brasil foi mais elevada do que a descrita na mesma região e mais frequente entre os pacientes com indícios de fibrose hepática mais avançada. Estudos prospectivos de seguimento de uma coorte de pacientes com esquistossomose serão necessários para esclarecer se o HEV agrava a evolução da helmintíase ou se os pacientes com as formas mais avançadas de EM são mais expostos à contaminação pelo HEV.

REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256–1271.
2. World Health Organization (WHO). Hepatitis E (last update: 12 November 2023). Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso 12 novembro 2023.
3. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(37):5543–5560.
4. Songtanin B, Molehin AJ, Brittan K, Manatsathit W, Nugent K. Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. *Viruses*. 2023; 15(6):1389.
5. Himmelsbach K, Bender D, Hildt E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7(1):196.
6. Waqar S; Sharma B; Koirala, J. Hepatitis E. Treasure Island (FL): StatPearls. 2022; Publishing, 27 de jun. de 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532278/> Acesso em: 01 de jun.2023.
7. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 27(1): 116-38.
8. Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Jemersic L, Vilibic-Cavlek T. The Burden of Hepatitis E Infection in Chronic Liver Diseases in Croatia. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021;21(1):67-68.
9. Cruz JIN, Salazar GO, La Corte R. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. *Rev Pan Amaz Saude, Epub* 2020 Oct 19.
10. Niu X, Hu T, Hong Y, Li X, Shen Y. The Role of Praziquantel in the Prevention and Treatment of Fibrosis Associated with Schistosomiasis: A Review. *J Trop Med*. 2022 21 (2022):1413711.
11. Mazigo HD, Kepha S, Kaatano GM, Kinung'hi SM. Co-infection of *Schistosoma mansoni*/hepatitis C virus and their associated factors among adult individuals living in fishing villages, north-western Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):668.
12. Barreto AVMS, Domingues ALC, Diniz GTN, et al. The Coutinho index as a simple tool for screening patients with advanced forms of *Schistosomiasis mansoni*: a validation study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022; 116(1):19-25.
13. Santos JC, Pereira CLD, Domingues ALC, Lopes EP. Noninvasive diagnosis

of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A comprehensive review. *World J Hepatol.* 2022; 14(4):696-707.

14. Richter J, Domingues AL, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96 (Supl): S151-S156.

15. Van-Lume DS, Albuquerque M F, Souza AI, et al. Association between Schistosomiasis mansoni and hepatitis C: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2013; 47(2):414-24.

16. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS, et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2019 8(1):3.

17. Oliveira JM, Dos Santos DRL, Pinto MA. Hepatitis E Virus Research in Brazil: Looking Back and Forwards. *Viruses.* 2023; 15(2):548.

18. Araújo LRMG, Batista AD, Côelho MRCD, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in patients with chronic liver disease. *Braz J Microbiol.* Epub 2023 Dec 21.

19. Parana R, Cotrim HP, Cortey-Boennec ML, Trepo C, Lyra L. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit of liver diseases in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57(1):60-1.

20. Passos-Castilho AM, de Sena A, Domingues AL, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(3): 262-6.

21. Quinino LRM, Barbosa SC, Samico I. O programa de controle da esquistossomose em dois municípios da zona da mata de Pernambuco: uma análise de implantação. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2010; 10:119–129.

22. Li P, Liu J, Li Y, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(7):1516–1528.

23. Horvatits T, Ozga AK, Westhölter D, et al. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2018, 38(11):1951-1964.

24. Zorzetto R, Klein RL, Erpen LMS, et al. Unusual high prevalence of antibodies to hepatitis E virus in South Brazil. *FEMS Microbiol Lett.* 2021, 368(13): fnab076.

25. Cunha GG, Bezerra LA, Silva Júnior JVJ, Gonçalves JP, Montreuil ACB, Côelho MRCD. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. *Braz J Microbiol.* 2022;53(4):1995-2001.

26. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in

organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358(8):811–817.

27. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2008;14(4):547-53.

28. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8(8):1744-8.

29. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011; 140(5): 1481-9.

30. Moraes ACP, Gouvea MG, Ferreira AC, et al. The impact of hepatitis E infection on hepatic fibrosis in liver transplanted patients for hepatitis C infection. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25(3):101587.

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

32. Menezes GBL, Almeida D, Pacheco SR, et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil. *Medical Research Archives*. 2023; 11(5).

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, neste estudo, a ocorrência do anti-HEV IgG em pacientes com EM foi elevada, tendo sido mais frequente entre aqueles com doença hepática mais avançada. Estudos prospectivos de seguimento de uma coorte de pacientes esquistossomóticos serão necessários para esclarecer se o HEV agrava a evolução da helmintíase ou se os pacientes com as formas mais avançadas da EM são mais expostos à contaminação por água e alimentos contaminados.

8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO

A principal limitação desse estudo foi o seu desenho pois não permite inferir se a maior ocorrência do anticorpo IgG HEV IgG nos pacientes esquistossomóticos com padrões mais avançados de fibrose periportal (FPP) deveu-se a coinfeção pelo HEV que proporcionou a evolução para padrões mais avançados de FPP ou se foi decorrente de maior exposição desses pacientes esquistossomóticos ao contato com água e alimentos contaminados pelo HEV.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, L.R.M.G. et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in patients with chronic liver disease. **Braz J Microbiol. Braz J Microbiol.** v.55, n.1, p. 357-364, 2024.
- ASLAN, A.T.; BALABAN, H.Y. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v.26, n.37, p. 5543-5560, 2020.
- BALAYAN, M.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. **Intervirology**, v. 20, p. 23-31, 1983.
- BARRETO, A.V.M.S. et al. The Coutinho index as a simple tool for screening patients with advanced forms of Schistosomiasis mansoni: a validation study. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v.116, n.1, p:19-25, 2022.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas.** Brasília, 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-36752>. Acesso em: 19 jan. 2024.
- BRICKS, G. et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil. **Braz J Infect Dis.** v.22, n.2, p.85-91, 2018.
- BRICKS, G. et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. **Braz J Infect Dis.** v.23, n.1, p.45-52, 2019.
- CRUZ, J.I.N. et al. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. **Rev Pan Amaz Saude**, v11, e202000567, 2020.
- CUNHA, G.G. et al. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. **Braz J Microbiol.** v. 53, n.4, p.1995-2001, 2022.
- DAMIRIS, K. et al. Hepatitis E in immunocompromised individuals. **World J Hepatol.** v.14, n.3, p. 482-494, 2022.
- DOMINGUES, A.L.C.; FERRAZ, A.A.B. Doença Hepática Esquistossomótica. In: COELHO, J. C. et al. **Aparelho Digestivo: clínica e cirurgia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, p. 1559- 1575, 2012.
- EASL-European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **J hepatol.** v.63, n.1, p. 237-264, 2015.
- EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. **J Hepatol.** v. 68, p.1256-1271, 2018.
- GOMES, E.C.S., DOMINGUES, A.L.C., BARBOSA, C.S. **Esquistossomose: manejo clínico e epidemiológico na atenção básica.** Recife: Fiocruz Pernambuco, 2017. Disponível

em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/ens-36192>. Acesso em: 01 de julho de 2023.

HIMMELSABACH, K.; BENDER, D.; HILDT, E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. **Emerg Microbes Infect.** v.7, n.1, p.196, 2018.

IQBAL H et al. Hepatitis E infection: A review. **World J Virol.**v.12, n. 5, p. 262-271,2023.

KAMAR, N et al. How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? **American Journal of Transplantation.** v.13, n.7, p.1935–1936, 2013.

KAMAR, N et al. Hepatitis E Virus Infection. **Clin Microbiol Rev.** v.27, n.1, p:116-138,2014.

KAMAR, N. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients, N **Engl J Med**, v.358 p. 811-817, 2008.

KATZ, N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelminthoses. ed. – 614.5. Belo Horizonte. **CPqRR**, 2018 Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=0208>. Acesso em: 13 jan.2024.

KUPKE, P; WERNER, J.M. Hepatitis E Virus Infection—Immune Responses to an Underestimated Global Threat. **Cells.** v.10, n.9, p. 2281, 2021.

LIAQAT, M. et al. Comparison between shear wave elastography and serological findings for the evaluation of fibrosis in chronic liver disease. **J Ultrason.** v.21, n.86, p. 186-193, 2021.

LI, P. et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. **Liver Int.** v. 40, n.7, p. 1516-1528, 2020.

MAZIGO, H.D et al. Co-infection of Schistosoma mansoni/hepatitis C virus and their associated factors among adult individuals living in fishing villages, north-western Tanzania. **BMC Infect Dis.** v.17, n. 1, 2017.

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

MRZLJAK, A. et al. The Burden of Hepatitis E Infection in Chronic Liver Diseases in Croatia. **Vector Borne Zoonotic Dis.** v. 21, n. 1, p. 67-68,2021.

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.

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

QUININO, L.R.M; BARBOSA, S.C; SAMICO, I. O programa de controle da esquistossomose em dois municípios da zona da mata de Pernambuco: uma análise de implantação. **Rev Bras Saude Mater Infant.** v.10, supl. 1, p. 119–129, 2010.

RICHTER, J, et al. Report of the Second Satellite Symposium on Ultrasound in Schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**. v. 96, p. 151-56, 2001.

SERUFO, J.C; LAMBERTUCCI, J. R. Esquistossomose e Hepatites virais: uma revisão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.30, n. 4, p. 313-322, 1997.

SONGTANIN B. et al. Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. **Viruses**. v,15, n. 6, p.1389,2023.

SOORYANARAIN, H. et al. Hepatitis E Virus in Pigs from Slaughterhouses, United States, 2017-2019. **Emerg Infect Dis**. v.26, n. 2, p.354-357,2020.

STERLING, R.K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**. v.43, n.6, p.1317-1325, 2006.

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

UNZUETA, A; RAKELA, J. Hepatitis E infection in liver transplant recipients. **Liver Transpl**. v.20, n.1,p.15-24,2014.

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

WANG, Y. et al. Poor Outcomes of Acute Hepatitis E in Patients with Cirrhotic Liver Diseases Regardless of Etiology. **Open Forum Infect Dis**. v.7, n.4, 2020.

WAQAR, S; SHARMA,B; KOIRALA, J. Hepatitis E. **Treasure Island (FL): StatPearls 2022**. Publicado em: 27 de jun. de 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532278/>. Acesso em: 01 jun.2023.

YOUNOSSI, Z.M. et al. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations. **Am J Gastroenterology**. v.116, n.2, p. 254-262, 2021.

APÊNDICE A -DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite E em pacientes com esquistossomose mansônica em zona endêmica de Pernambuco

Nome Pesquisador responsável: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Instituição/Departamento de origem do pesquisador: Universidade Federal de Pernambuco/ Pós-Graduação em Medicina Tropical.

Endereço completo do responsável: Prof. Moraes Rego - s/n. 50670-901 - Cidade Universitária, Recife-PE.

Telefone para contato: [REDACTED] **E-mail:** epalopes@uol.com.br

O pesquisador do projeto acima identificado, vem por meio deste, solicitar a dispensa da aplicação do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) do projeto de pesquisa acima referido com a seguinte justificativa: Este projeto é parte de dois projetos âncora intitulados: “Validação de índice biológico para o diagnóstico da fibrose hepática na esquistossomose mansônica: apoio na triagem dos casos crônicos em áreas endêmicas” e “Estudo de Marcadores imunológicos e moleculares para morbidade, Diagnóstico e avaliação de critério de cura pós-terapêutica em pacientes com esquistossomose mansônica”, aprovados pelo sistema CEP/CONEP sob os CAAE’s, respectivamente, nº 32468214.0.0000.5190 e 50950615.9.0000.5190. O rastreamento será realizado através da análise sorológica das amostras biológicas que se encontram armazenadas no laboratório de virologia do Instituto Aggeu Magalhães (IAM/CPqAM/Fiocruz-PE). Todo o material está identificado seguindo a codificação inicial dos projetos âncoras.

Declaro:

- Que o acesso aos dados registrados em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

- Meu compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização.

- Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

Devido à impossibilidade de obtenção do TCLE de todos os sujeitos, assino este termo para salvaguardar seus direitos.

APÊNDICE B - FICHA DE COLETA DE DADOS

Identificação soro: _____

Nome do paciente: _____

DN: _____ Idade: _____

Gênero: _____

Exames laboratoriais e cálculo do índice Coutinho:

Plaquetas: _____ FA: _____ IC: _____

Anti-HEV IgG: () reagente () não reagenteUltrassonografia do Abdômen Superior:

Padrão de FPP (Niamey): _____

Tamanho longitudinal do baço: _____

APÊNDICE C – ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS

Seroprevalence of Hepatitis E virus among schistosomiasis patients living at endemic zone in Brazil

Cristiane Tiburtino de Oliveira Gomes¹, Caroline de Araújo Mariz², Andrea Dória Batista³, Clarice Neueschwander Lins de Moraes⁴, Lílian Rose Maia Gomes de Araújo³, Ana Virgínia Matos Barreto⁵, Ana Lúcia Coutinho Domingues^{1,3}, Edmundo Pessoa Lopes^{1,3,6}

¹Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil; ²Department of Parasitic Diseases, Aggeu Magalhães Institute, Fiocruz, Recife, Pernambuco, Brazil; ³Gastroenterology Division, Hospital das Clínicas/EBSERH – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil; ⁴Department of Virologic Diseases, Aggeu Magalhães Institute, Fiocruz, Recife, Pernambuco, Brazil; ⁵Maurício de Nassau University Center, Recife, Pernambuco, Brazil; ⁶Department of Internal Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

Correspondence: Prof. Edmundo Pessoa Lopes, MD, PhD. Department of Internal Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida Professor Moraes Rego, 135, Recife 50670-901, Pernambuco, Brazil.
e-mail:epalopes@uol.com.br

Abstract

Hepatitis B or C in patients with Schistosomiasis mansoni (SM) is associated to the worst clinical outcome. However, the association of hepatitis E virus (HEV) with SM is still poorly understood. This study aims to determine the seroprevalence of anti-HEV IgG in patients with SM and its association with biomarkers predicting liver fibrosis, with the longitudinal spleen length and with the pattern of periportal fibrosis according to the Niaméy classification. This is a sectional study in an endemic area for SM with patients who reported river bathing and the presence of eggs in the stool. Alkaline phosphatase (ALP) and platelets were evaluated to calculate the Coutinho Index. The ultrasound was performed to assess the PPF pattern and longitudinal spleen length. Serum levels of anti-HEV IgG were evaluated by using ELISA (Euroimmun®) and, in positive cases, HEV-RNA was tested. Among the 286 patients tested (60.8% women; mean age 42 years), 170 (59.4%) had mild PPF (A/B/C) and 116 (40.6%) had advanced PPF (D/E/F). Anti-HEV IgG was positive in 15 (5.24%) patients, who had higher serum levels of ALP ($p < 0.001$) and higher Coutinho Index ($p < 0.001$). Additionally, anti-HEV IgG was more frequent in patients with more advanced PPF (D/E/F) patterns ($p = 0.036$) and those with longer splenic longitudinal length ($p = 0.039$). In this study, the occurrence of anti-HEV IgG in patients with SM living in an endemic zone of northeastern Brazil was higher than that described in the same region and more frequent among patients with evidence of more advanced liver fibrosis.

Keywords: hepatitis E; HEV; schistosomiasis mansoni; prevalence; epidemiology

Introduction

Hepatitis E virus (HEV) infection is a relevant public health problem as it is endemic in most industrialized countries.¹ The World Health Organization (2023) estimates that 20 million people are infected globally per year, with 3.3 million symptomatic cases.²

HEV belongs to the family *Hepeviridae*, which is divided into two genera – *Piscihepevirus* and *Orthohepevirus*. The latter has four species (A–D). Species A has eight genotypes, of which four can infect humans.^{3–5} HEV 1 and HEV 2 genotypes occur mainly in places with little health infrastructure in developing countries, such as Africa, Asia, Central America, and the Middle East.^{3,4} Transmission occurs via fecal-oral route through water contaminated by human feces and contamination from person to person is infrequent. Parenteral and vertical transmissions have also been described.^{1,3,4}

HEV 3 and HEV 4 genotypes occur mainly in developed countries, such as the United States of America (USA), Japan and China.⁶ The infection has zoonotic transmission through contact with infected animals, such as pigs, rabbits, sheep, cats, dogs and goats, or through the consumption of food, such as raw or undercooked meat or fruits and vegetables washed with contaminated water. HEV 3 has already been detected in mussels and oysters, as well as through parenteral transmission.^{1,3,7}

Although HEV infection is self-limited, patients with both chronic liver disease (CLD) and HEV have clinical decompensation and worse prognosis. In immunosuppressed patients, HEV infection can become chronic, with persistent liver aggression, fibrosis and cirrhosis.^{1,3,4,8}

Schistosomiasis mansoni (SM) is a persistent health problem in Brazil, affecting around 1.5 million people.⁹ It is among several neglected tropical diseases that affect low-income populations worldwide.⁹

An important pathological mechanism of this disease is the deposition of collagen and components of the extracellular matrix in the liver, resulting from the granulomatous response caused by soluble antigens secreted by the parasite's eggs with the emergence of periportal fibrosis (PPF)¹⁰, but without splenomegaly or signs of portal hypertension, characterizing the hepatic form. With chronic exposure and persistence of aggression, progression to the hepatosplenic form occurs, characterized by hepatosplenomegaly and portal hypertension with its complications.¹¹

The diagnosis of PPF can be made by serum biomarkers and imaging techniques. As a serum biomarker, the Coutinho index (CI) is available, which uses alkaline phosphatase

(ALP) and the number of platelets, constituting a tool for distinguishing patients with no or little PPF from those with advanced PPF in endemic areas of the disease, using the formula: $[(\text{ALP}/\text{ULN}) / (\text{platelets})] \times 100$. Uses a cutoff of ≥ 0.316 to confirm advanced fibrosis.^{12,13}

Another reliable and routinely method used for evaluating PPF is abdominal ultrasound, which is useful both in evaluating the clinical characteristics of liver damage and in classifying disease patterns based on the Niamy criteria.^{13,14}

SM and HEV infections can both be acquired in places with precarious sanitary conditions. In endemic regions, patients with advanced forms of SM, such as hepatosplenic SM, may progress more quickly to cirrhosis when associated with viral hepatitis C.¹⁵

There is some evidence of HEV circulation in Brazil.¹⁶ A study published by Oliveira et al (2023) describes a high prevalence of HEV 3 in pigs, both on large farms and on family farms, and this genotype is the only one identified in Brazil, presenting zoonotic transmission.¹⁷

There are few studies have been published on the prevalence of HEV infection with small sizes, which involved SM patients in Brazil - one in Bahia and two in Pernambuco. In all, the patients were evaluated in hepatology reference services.^{18,19,20}

Given the lack of data on the occurrence of HEV in patients with SM and considering that this co-infection may predispose worse outcome of liver disease in these patients. This study aims to determine the seroprevalence of anti-HEV IgG in patients with SM and its association with biomarkers predicting liver fibrosis (hematological, biochemical and CI), with the longitudinal spleen length and with the pattern of PPF according to the Niamy classification.

Material and methods

Study design, period, location and population

This cross-sectional study used a database and serums of 379 schistosomal patients, who participated in the validation study of the CI, carried between 2015 and 2016 in Jaboatão dos Guararapes, an endemic area for SM in the state of Pernambuco, northeastern Brazil.¹²

For the CI validation project, in 2015 and 2016, the Schistosomiasis Control Program in the municipality of Jaboatão dos Guararapes, linked to Primary Health Care and actively searches for cases through coprological examination²¹ which refers patients over the age of 18, of both genders, to the Basic Health Units (BHU) of that municipality; with an

epidemiological history of contact with water sources in areas endemic for schistosomiasis and had *S. mansoni* eggs in the Kato-Katz stool test.¹²

Clinical and Laboratory evaluation

At the BHU, patients were interviewed to collect demographic data collection and underwent a clinical evaluation. Subsequently, they underwent ultrasound (GE Healthcare Logiq E) examinations of the upper abdomen, performed by the same experienced operator (ALCD), to categorize the PPF pattern, the Niamey classification.^{12,14}

After the ultrasound, venous blood samples were collected for ALP measurement and platelet count. With the serum levels of ALP and platelet count results, the CI was calculated. The samples were centrifuged, and the serums identified and frozen at -20°C, in a freezer, in the laboratory of the Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, Recife, Pernambuco, in the years 2015 and 2016.¹²

Anti-HEV IgG analysis

For this study, we reused the database and the serum from those patients recruited for the IC validation study. In the laboratory of the Department of Virology of the Aggeu Magalhães Institute, Fiocruz, Recife; the serum samples, which were frozen at - 20°C, in a freezer, were identified, removed, and placed on the laboratory bench. After reaching room temperature, was tested for anti-HEV IgG by the ELISA method using the commercial hepatitis E (HEV) IgG kit (EUROIMMUN®), following the manufacturer's instructions, and indeterminate cases were considered negative.

In positive cases, HEV-RNA was investigated by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR), extracted from 200 µL of serum using the QIAmp® MinElute® Virus Spin Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) in the Virology Laboratory, Medical Research Laboratories (LIM/52), of the Institute of Tropical Medicine at the University of São Paulo, Brazil. The serum samples, sent to São Paulo, were frozen in dry ice and transported via airline according to the rules for transporting biological samples.

Study ethics

This study complied with the ethical principles of Resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council and was approved by the Ethics and Research Committee of HC-UFPE/ EBSEH, opinion number 6.470.362 and Certificate of Presentation of Ethical Appreciation (CAAE) 72596923.7.0000.5208.

Statistical analysis

The data were taken from a database used in the previous study and stored in a database created exclusively for this research. The descriptive analysis was carried out when the absolute and relative frequencies were verified, and the variables were presented in tables. The prevalence of HEV infection and its respective 95% confidence interval (95% CI) were calculated. Pearson's chi-square test and, when necessary, Fisher's exact test was used to verify the statistical significance differences found in the frequency distribution of the categorical variables, according to the positivity of the serological marker IgG for HEV. Results with a p-value < 0.05 were considered statistically significant. Data was analyzed using the Stata Program, version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Among the 379 aliquots of stored serums from the previous study, 286 were tested for anti-HEV IgG, finding a HEV prevalence of 5.24% (95% CI: 3.17 – 8.54). The HEV-RNA test was negative in all 15 serums positive for anti-HEV IgG. We excluded five (1.32%) that were positive for HBsAg, one (0.26%) that had anti-HCV, and 87 (22.90%) that presented insufficient material for research of anti-HEV IgG.

The sociodemographic and laboratory characteristics of the 286 patients with SM are described in Table 1. The ultrasound characteristics presented in Table 2 include the evaluation of the periportal fibrosis pattern, according to the Niamay classification, and the spleen size. The serum levels of ALP ($p < 0.001$) and the values of the Coutinho Index ($p < 0.001$) were higher. The platelet count was lower ($p = 0.067$) in cases that were anti-HEV IgG positive (Table 1).

Table 1 - Demographic and laboratory characteristics of the 286 patients with *Schistosomiasis mansoni* in an endemic area, according to their serology for anti-HEV IgG, Pernambuco, Brazil

Characteristics	Total	Anti-HEV IgG		p-value
	n	Reagent	Not Reagent	
Sex (%)				
Male	112 (39)	8 (7.1)	104 (92.8)	0.248 ^a
Female	174 (61)	7 (4.0)	167 (96.0)	
Age (years)				
18 – 44 (%)	160 (56)	8 (5.0)	152 (95.0)	0.844 ^a
45 - 80 (%)	126 (44)	7 (5.5)	119 (94.5)	
Platelets(/mm ³) *	260,244 ± 100.5	214,000 ± 93.5	262,804 ± 100.4	0.067
ALP (IU/L) *	74.7 ± 28.3	102.5 ± 80.2	73.2 ± 21.50	< 0.001
Coutinho Index*	0.40 ± 0.90	1.37 ± 3.70	0.35 ± 0.20	< 0.001

a – Chi-Square Test.

Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase, %: percentage, n: number, * Mean values ± SD.

Patients were divided into two groups according to the Niamey PPF classification: those with absent or mild PPF (A/B/C patterns) and those with moderate and advanced PPF (D/E/F patterns). A higher occurrence of anti-HEV IgG was observed in patients with more advanced PPF patterns (D/E/F). Additionally, the spleen was longer ($p = 0.039$) in cases with positive anti-HEV IgG (Table 2).

Table 2 Evaluation of the periportal fibrosis pattern, according to the Niamey classification, and spleen size of the 286 patients with *Schistosomiasis mansoni* in an endemic zone, according to serology for anti-HEV IgG, Pernambuco, Brazil.

Characteristics	Total	Anti-HEV IgG		p-value
	n (%)	Reagent	Not Reagent	
Periportal fibrosis				
Standards A/B/C	170 (59.4)	5 (2.9)	165 (97.1)	0.034 ^b
Patterns D/E/F	116 (40.6)	10 (8.6)	106 (91.4)	
Spleen (cm)*	9.65 ± 2.1	10.70 ± 4.0	9.59 ± 2.0	0.039

b-Fisher's Exact Test

Abbreviations: %: percentage, n: number, * Mean values ± SD.

Discussion

In the present study, the prevalence of anti-HEV IgG in schistosomiasis patients was 5.24%, and the HEV-RNA testing was negative in all cases positive for the HEV IgG antibody.

Among hepatotropic viruses, HEV infection is still little studied; however, there is growing interest in understanding the impact of this agent when infecting patients with CLD or immunosuppression. In Brazil, data on the repercussions of PPF-associated HEV infection in SM patients and its consequences are very scarce. One of the reasons for the scarcity could be the low availability of tests for anti-HEV research, especially for patients from the Brazilian Public Unified Health System.

A meta-analysis study found a global prevalence of anti-HEV IgG of 12.47%, with the following distribution: Africa (21.76%), Asia (15.80%), Europe (9.31%), North America (8.05%), South America (7.28%), and Oceania (5.99%). A sub-analysis of ten Brazilian studies, with about 4,739 cases, demonstrated a 6.39% prevalence of the IgG antibody against HEV.²²

Another systematic review and meta-analysis demonstrated a higher prevalence of anti-HEV IgG in serum in the USA than in Latin America, regardless of the patient cohort, test used, and methodological quality (OR: 1.82 [1.06–3.08], $p = 0.03$). The prevalence found in the USA (9%) was twice that observed in Brazil (4.2%) using the same test. In patients who are immunodeficient (HIV-infected or solid organ transplanted), in at risk occupations (direct contact with pigs or wild animals or forest workers), and with chronic diseases (liver or kidney, and dialytic patients) in the USA, the rates were 12.2%, 12.1%, and 10.4%, respectively. For the same profile of patients in Brazil, the rates found were 5.8%, 5.7%, and 4.9%, respectively.²³

In Brazil, a systematic review and meta-analysis revealed a prevalence of 6% in the adult population with anti-HEV IgG, 3% in the general population, and 7% in blood donors.¹⁶

The prevalence of HEV infection varies between regions of Brazil and is highest in the southern region. A study in Rio Grande do Sul with 3000 blood samples found anti-HEV IgG in 59.4% of the tested individuals. The authors suggest that this high prevalence may be related to higher consumption of undercooked meats. They also draw attention to the use of pig manure as fertilizers, which is a risk factor for HEV contamination of vegetables and water.²⁴

In Pernambuco, the described prevalence of anti-HEV is lower. Research conducted with 996 blood donors in Recife found 0.9% seroprevalence for anti-HEV IgG.²⁵ In the present study, the higher prevalence of anti-HEV IgG in SM may be related to the place of residence since the patients in this study lived in an endemic area and possibly had greater contact with waters contaminated by manure and with domestic animals in addition to the precarious sanitary infrastructure in this region.

Little data is available on the co-infection of anti-HEV and schistosomiasis in Brazil. Studies in Bahia, with 30 patients, and in Pernambuco, with 80 patients, observed prevalences of 10% and 18.8%, respectively.^{19,20} In the second study that evaluated schistosomiasis in Recife, the authors suggest that the high prevalence may be due to the patients' precarious socioeconomic conditions, leading to the acquisition of both infections. Note that patients in both studies were selected in specialized outpatient clinics of Tertiary Hospitals and had more severe forms of SM.^{19,20} In the study in Pernambuco, cases with positive anti-HEV also had higher levels of liver enzymes.²⁰ On the other hand, the present study evaluated patients in an endemic zone and with less advanced forms of SM.

Some authors have already demonstrated that HEV infection in immunosuppressed patients predisposes progression to chronic hepatitis and faster progression to cirrhosis.²⁶⁻²⁹ A study with 85 HEV-infected solid organ transplant patients in 17 centers in the USA and Europe observed that 56 (65.9%) cases evolved to chronic hepatitis, of which 8 developed cirrhosis and 2 required a second liver transplant.²⁹ Nevertheless, a Brazilian study involving 294 liver transplant recipients did not identify a higher degree of fibrosis in patients presenting HEV infection markers, including antibodies and HEV-RNA.³⁰

Conversely, unfavorable evolution was observed in a Brazilian study that evaluated 618 patients chronically infected with HEV, whose prevalence of anti-HEV IgG in cirrhotic patients was higher than in non-cirrhotic patients (13.2% vs 8%, OR = 1.74, p = 0.04). The authors suggested that the association between cirrhosis and previous HEV infection may accelerate the process of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.³¹

In Bahia, 301 patients with CLD of various etiologies were investigated, and a 12.95% prevalence of anti-HEV IgG was observed.³² Also in Brazil, Araújo et al (2023) investigated anti-HEV IgG in 227 patients with CLD of various etiologies, including SM, and observed seven positive cases (3.08%). They found a higher frequency of anti-HEV among those with evidence of more advanced liver disease, including higher APRI and FIB-4 indexes. Among the seven cases with positive anti-HEV, four had SM in the etiology of liver disease, one with the isolated form, and three had SM associated with other causes of CLD.¹⁸

In the present study, a higher frequency of anti-HEV IgG was also observed among cases with SM and evidence of more advanced PPF, both through the fibrosis pattern found in ultrasound and Coutinho Index, corroborating the data described above in patients with CLD of other etiologies.^{18,20,31}

Finally, the main limitation of this study was certainly its design. The higher frequency of anti-HEV IgG in the most severe cases does not allow us to establish whether HEV co-infection led to the evolution to more advanced forms of SM or whether it was due to greater exposure of these schistosomiasis patients to contact with water and food contaminated by HEV.

Conclusion

In this study, the seroprevalence of anti-HEV IgG in patients with schistosomiasis living in an endemic zone of northeastern Brazil was higher than that described in the same region and more frequent among patients with evidence of more advanced liver fibrosis. Prospective follow-up studies with a cohort of patients that have schistosomiasis will be needed to clarify whether HEV worsens the evolution of helminthiasis or whether patients with the more advanced forms of SM are more exposed to HEV contamination.

References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256–1271.
2. World Health Organization (WHO). Hepatitis E (last update: 12 November 2023). Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso 12 novembro 2023.
3. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(37):5543–5560.
4. Songtanin B, Molehin AJ, Brittan K, Manatsathit W, Nugent K. Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. *Viruses*. 2023; 15(6):1389.
5. Himmelsbach K, Bender D, Hildt E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7(1):196.
6. Waqar S; Sharma B; Koirala, J. Hepatitis E. Treasure Island (FL): StatPearls.

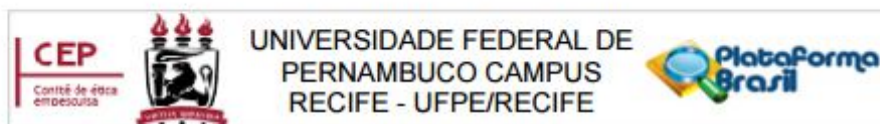
2022; Publishing, 27 de jun. de 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532278/> Acesso em: 01 de jun.2023.

7. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 27(1): 116-38.
8. Mrzljak A, Dinjar-Kujundzic P, Jemersic L, Vilibic-Cavlek T. The Burden of Hepatitis E Infection in Chronic Liver Diseases in Croatia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2021;21(1):67-68.
9. Cruz JIN, Salazar GO, La Corte R. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. *Rev Pan Amaz Saude, Epub* 2020 Oct 19.
10. Niu X, Hu T, Hong Y, Li X, Shen Y. The Role of Praziquantel in the Prevention and Treatment of Fibrosis Associated with Schistosomiasis: A Review. *J Trop Med.* 2022 21 (2022):1413711.
11. Mazigo HD, Kepha S, Kaatano GM, Kinung'hi SM. Co-infection of *Schistosoma mansoni*/hepatitis C virus and their associated factors among adult individuals living in fishing villages, north-western Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):668.
12. Barreto AVMS, Domingues ALC, Diniz GTN, et al. The Coutinho index as a simple tool for screening patients with advanced forms of *Schistosomiasis mansoni*: a validation study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022; 116(1):19-25.
13. Santos JC, Pereira CLD, Domingues ALC, Lopes EP. Noninvasive diagnosis of periportal fibrosis in *schistosomiasis mansoni*: A comprehensive review. *World J Hepatol.* 2022; 14(4):696-707.
14. Richter J, Domingues AL, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the second satellite symposium on ultrasound in *schistosomiasis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96 (Supl): S151-S156.
15. Van-Lume DS, Albuquerque M F, Souza AI, et al. Association between *Schistosomiasis mansoni* and hepatitis C: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2013; 47(2):414-24.
16. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS, et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2019 8(1):3.
17. Oliveira JM, Dos Santos DRL, Pinto MA. Hepatitis E Virus Research in Brazil: Looking Back and Forwards. *Viruses.* 2023; 15(2):548.
18. Araújo LRMG, Batista AD, Côelho MRCD, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in patients with chronic liver disease. *Braz J Microbiol.* Epub 2023 Dec 21.

19. Parana R, Cotrim HP, Cortey-Boennec ML, Trepo C, Lyra L. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit of liver diseases in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57(1):60-1.
20. Passos-Castilho AM, de Sena A, Domingues AL, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(3): 262-6.
21. Quinino LRM, Barbosa SC, Samico I. O programa de controle da esquistossomose em dois municípios da zona da mata de Pernambuco: uma análise de implantação. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2010; 10:119–129.
22. Li P, Liu J, Li Y, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(7):1516–1528.
23. Horvatits T, Ozga AK, Westhölter D, et al. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2018, 38(11):1951-1964.
24. Zorzetto R, Klein RL, Erpen LMS, et al. Unusual high prevalence of antibodies to hepatitis E virus in South Brazil. *FEMS Microbiol Lett.* 2021, 368(13): fnab076.
25. Cunha GG, Bezerra LA, Silva Júnior JVJ, Gonçalves JP, Montreuil ACB, Côelho MRCD. Analysis of seroprevalence and risk factors for hepatitis E virus (HEV) in donation candidates and blood donors in Northeast Brazil. *Braz J Microbiol.* 2022;53(4):1995-2001.
26. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358(8):811–817.
27. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14(4):547-53.
28. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1744-8.
29. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011; 140(5): 1481-9.
30. Moraes ACP, Gouvea MG, Ferreira AC, et al. The impact of hepatitis E infection on hepatic fibrosis in liver transplanted patients for hepatitis C infection. *Braz J Infect Dis.* 2021; 25(3):101587.
31. Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H, et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(1): 45-52.

32. Menezes GBL, Almeida D, Pacheco SR, et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Patients with Chronic Hepatopathy in a Reference Center of Bahia State, Brazil. *Medical Research Archives*. 2023; 11(5).

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CAMPUS RECIFE - UFPE/RECIFE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DO ANTICORPO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE E EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA EM ZONA ENDÊMICA DE

Pesquisador: EDMUNDO LOPES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72596923.7.0000.5208

Instituição Proponente: Pós-Graduação em Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.470.362

Apresentação do Projeto:

Projeto intitulado PREVALÊNCIA DO ANTICORPO CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE E EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA EM ZONA ENDÊMICA DE PERNAMBUCO, sob coordenação do pesquisador Edmundo Lopes que pretende determinar a soroprevalência do vírus da hepatite e a associação com o dano hepático em pacientes esquistossomóticos. O projeto conta com 379 amostra de soro e dados biológicos, socioeconômicos e clínicos dos pacientes, previamente obtidos. A metodologia é de cunho laboratorial para dosagem dos anticorpos que será realizada, guardando os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

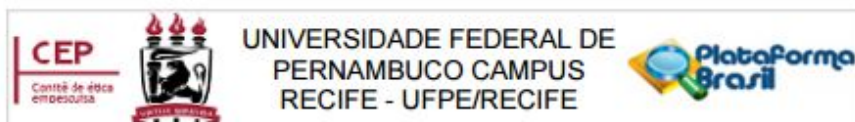
Critério de Inclusão:

- Idade mínima de 18 anos, ambos os gêneros;
- Presença de ovos de *S. mansoni* no exame parasitológico de fezes Kato-Katz;
- História epidemiológica de contato com fontes de água em áreas endêmicas para esquistossomose.

Critério de Exclusão:

- Diagnóstico de doença hepática de outras etiologias, detectadas pelo exame de ultrassom de abdome ou com sorologia positiva para hepatite B ou C;
- Ingesta alcoólica acima de > 210g/semana;
- Utilização de fármacos hepatotóxicos;
- Transplante de fígado

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 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 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.470.382

- Doença renal crônica;
- Pacientes esquistossomóticos esplenectomizados (BARRETO, 2018).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a prevalência do anti-HEV IgG em pacientes com esquistossomose mansoni na zona endêmica do estado de Pernambuco e sua associação com o padrão de fibrose periportal.

Objetivo Secundário:

- Identificar as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com o anti-HEV IgG;
- Investigar a associação entre a positividade do anti-HEV IgG e os dados laboratoriais dos pacientes esquistossomóticos, incluindo o Índice Coutinho;
- Verificar a associação entre a positividade do anti-HEV e as formas clínicas da fase crônica Esquistossomose

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados para metodologia do projeto

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem relevância ao propor uma investigação de duas doenças hepáticas de curso crônico, uma delas subnotificadas e outra considerada negligenciada. Portanto, os resultados podem trazer importantes informações sobre o grau do comprometimento hepático em população de área endêmica para esquistossomose

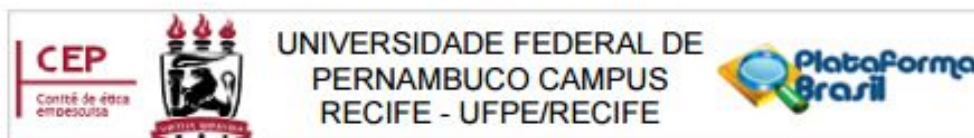
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ADEQUADOS
FOLHA DE ROSTO
CARTA DE ANUÊNCIA
CURRICULUM VITAE
TERMO DE CONFIDENCIALIDADE
TCLE (dispensa)
FORMULÁRIO DE INFORMAÇÕES BÁSICAS
PROJETO DETALHADO

Recomendações:

NÃO HÁ RECOMENDAÇÕES

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 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 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.470.362

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ADEQUADOS

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Conforme as instruções do Sistema CEP/CONEP, ao término desta pesquisa, o pesquisador tem o dever e a responsabilidade de garantir uma devolutiva acessível e compreensível acerca dos resultados encontrados por meio da coleta de dados a todos os voluntários que participaram deste estudo, uma vez que esses indivíduos têm o direito de tomar conhecimento sobre a aplicabilidade e o desfecho da pesquisa da qual participaram.

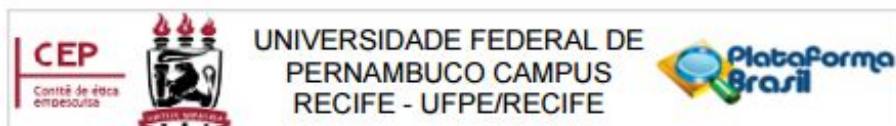
Informamos que a aprovação definitiva do projeto só será dada após o envio da NOTIFICAÇÃO COM O RELATÓRIO FINAL da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final disponível em www.ufpe.br/cep para enviá-lo via Notificação de Relatório Final, pela Plataforma Brasil. Após 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. Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2184149.pdf	20/10/2023 11:47:19		Aceito
Outros	LopesEP_Carta_resposta_.pdf	20/10/2023 11:45:38	CAROLLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	LopesEP_Dispensa_TCLE_v2.pdf	20/10/2023 11:44:17	CAROLLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	LopesEP_Projeto_de_Pesquisa_v2.docx	20/10/2023 11:43:46	CAROLLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LopesEP_Declaracao_PPGMEDTROP.pdf	03/08/2023 09:36:22	CAROLLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Cronograma	LopesEP_Cronograma.docx	02/08/2023 19:15:23	CAROLLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 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 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.470.362

Orçamento	LopesEP_Orçamento.docx	02/08/2023 19:14:56	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LopesEP_Termo_de_Compromisso_e_confidencialidade.pdf	02/08/2023 18:34:23	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	CLattes_Ana_Lucia_Coutinho_Domingues.pdf	02/08/2023 18:33:56	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Folha de Rosto	LopesEP_Folha_de_Rosto.pdf	31/07/2023 21:44:04	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	CLattes_Ana_Virginia_Matos_Sa_Barreto.pdf	26/07/2023 16:08:06	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	CLattes_Clarice_Neuenschwander_Lins de Moraes.pdf	26/07/2023 16:07:25	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	curriculocristianetiburtino.pdf	26/07/2023 16:07:00	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	CLattes_Carolline_de_Araujo_Mariz.pdf	26/07/2023 16:01:55	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	CLattes_Andrea_Doria_Batista.pdf	26/07/2023 16:01:35	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Outros	CLattes_Edmiundo_Pessoa_de_Almeida_Lopes_Neto.pdf	26/07/2023 16:01:19	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Declaração de concordância	LopesEP_Autorizacao_uso_de_dados_.pdf	26/07/2023 15:57:04	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	LopesEP_Anuencia_Lavite_.pdf	26/07/2023 15:56:52	CAROLINE DE ARAÚJO MARIZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 30 de Outubro de 2023

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2125-8588 Fax: (81)2125-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

• Manuscript submitted to The Journal of Viral Hepatitis

Yahoo/Entrada ☆



• **The Journal of Viral Hepatitis**

De: no-reply@atyponrex.com

Para: Cristiane Gomes



qui., 22 de fev. às 12:26 ☆

Dear Cristiane Gomes,

Your manuscript "Seroprevalence of Hepatitis E virus among schistosomiasis patients living at endemic zone in Brazil" has been successfully submitted and is being delivered to the Editorial Office of *The Journal of Viral Hepatitis* for consideration.

You will receive a follow-up email with further instructions from the journal editorial office, typically within one business day. That message will confirm that the editorial office has received your submission and will provide your manuscript ID.

Thank you for submitting your manuscript to *The Journal of Viral Hepatitis*.

Sincerely,

The Editorial Staff at [The Journal of Viral Hepatitis](#)