

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

SABRINA MOREIRA DOS SANTOS WEIS TORRES

**ASPECTOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DAS
HEPATITES A e E EM DIFERENTES GRUPOS POPULACIONAIS NOS
ESTADOS DE SÃO PAULO E MATO GROSSO DO SUL**

**CAMPO GRANDE
2022**

SABRINA MOREIRA DOS SANTOS WEIS TORRES

**ASPECTOS SOROEPIDEMIOLÓGICOS E MOLECULARES DAS
HEPATITES A e E EM DIFERENTES GRUPOS POPULACIONAIS NOS
ESTADOS DE SÃO PAULO E MATO GROSSO DO SUL**

Tese apresentada como exigência parcial à obtenção do título de doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro

**CAMPO GRANDE
2022**

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu Pai. Por que Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.

Ao meu esposo, Henrique, por todo o amor, companheirismo, paciência e investimento. Por ser meu equilíbrio e paz nos dias de saudade, ansiedade e insônia. Por ser aquele com quem divido todas as minhas alegrias e conquistas.

Aos meus pais pela inspiração, garra e por também me nutrirem com amor e entusiasmo. Por investirem nos meus sonhos e me alinharem com meu propósito.

À minha vó Elvira por ser um exemplo de fé, força e generosidade. Por ser a minha referência de abrigo, proteção e compaixão.

Aos meus irmãos Glenda, Jéssica e Wilson Antônio por me proporcionarem muitas gargalhadas, momentos de leveza e por me ouvirem quando preciso falar desenfreadamente.

Aos meus sobrinhos Nicolás, Gabriel e Antônio por serem tão amáveis, me encherem de orgulho, e por me ensinarem mais sobre o amor.

Aos demais familiares, pelo incentivo e apoio.

À minha amada orientadora, Ana Rita, por transbordar amor e ser tão parecida com Jesus. Pela oportunidade que mudou o destino da minha família. Pela dedicação, carinho, cuidado e disposição que não dependem de horário, distancia ou circunstância. Pelos ensinamentos que corrigem a rota da pesquisa, do comportamento e da vida. Pelo exemplo e paixão em ser mãe, esposa, filha, amiga e educadora.

Ao meu querido *boss*, Saleem Kamili, pela incrível oportunidade que me foi dada para desenvolver a pesquisa na Divisão de Hepatites Virais. Por providenciar o que fosse necessário e dar-me a autonomia para planejar as etapas de execução deste projeto. Por não medir esforços para que fosse efetivada a minha contratação como funcionária permanente do CDC em Atlanta e por sempre estar à disposição para ajudar em qualquer desafio.

À minha supervisora Tonya Hayden e ao meu co-supervisor Jan, por todo o empenho para prover o ambiente, os recursos e os materiais necessários para a execução desta pesquisa.

Aos amigos do Laboratório de Imunologia Clínica: Marco, Gabriela, Tayana, Vivianne, Bárbara, Luana, Lisie, Luiz, Ritinha e Solange, pela recepção, descontração, socorro, colaboração e por abrirem o caminho para meu desenvolvimento profissional. Agradeço especialmente às minhas queridas amigas Grazielli, Larissa e Lívia que sempre tiveram um tempinho (e paciência) a mais para me ouvir, consolar e motivar.

Aos meus colegas do CDC: Alexandra, Maja, Matthew, Lili, Kathryn, Zara, Sophia, Patrick, Paula, Lilia e Tais por promoverem um ambiente acolhedor, tirarem minhas (inúmeras) dúvidas e me ajudarem em cada etapa de aprendizado e adaptação nesse prestigiado laboratório em Atlanta.

À professora Sonia, pela alegria, solicitude, mimos e conselhos. Por sempre ter uma palavra de consolo nos dias de angústia, solidão e preocupação. E por nos presentear com a presença do Britt, um amigo tão querido e atencioso.

Aos meus amigos/irmãos Roose, Leandro, Natalia e Carlos por se tornarem minha família, alegria, conforto e apoio longe de nossa terra natal.

À minha melhor amiga Luna, por cada oração e pelo tempo dedicado a me ouvir. Por inúmeras vezes me motivar e por reforçar a identidade e os pensamentos de Cristo a meu respeito.

Aos demais amigos, pela compreensão e suporte.

Aos participantes da pesquisa, pela confiança e por abrirem meus olhos quanto aos meus preconceitos e julgamentos.

Aos professores, ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias e à Fiocruz/MS pela atenção e disposição em ajudar durante todas as etapas desta pesquisa.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi caracterizar os aspectos soroepidemiológicos e moleculares das infecções causadas pelos vírus das hepatites A (HAV) e E (HEV) em diferentes grupos populacionais de Mato Grosso do Sul (MS) e de São Paulo (SP). Em MS, os grupos populacionais estudados foram: doadores de sangue (BD), comunidades afrodescendentes (AFD), imigrantes japoneses e seus descendentes (JMS), catadores de materiais recicláveis (PC), privados de liberdade (PPL), privados de liberdade com tuberculose ativa (PTB), homens que fazem sexo com homens (HSHMS), mulheres trans (TW), pacientes com hepatite C crônica (PHCV) e pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Em SP, o presente estudo foi conduzido na população de imigrantes japoneses e seus descendentes (JSP). Além disso, visou-se estimar as taxas de sororreversão e de incidência da infecção pelo HEV em população privada de liberdade (PPL). Foram testadas 3243 amostras para pesquisa de marcadores sorológicos da infecção pelo HAV (anti-HAV total e/ou IgM) por meio de ensaio imunoquimioluminescente (VITROS Eci) e um total de 5301 amostras foram submetidas à detecção dos marcadores de exposição ao HEV (anti-HEV IgG e IgM) utilizando ensaio imunoenzimático (WANTAI HEV ELISA kit). Após extração, o RNA viral das amostras anti-HEV IgM positivas foi amplificado por RT-qPCR. A prevalência do marcador anti-HAV total encontrada neste estudo foi de 78,6% (95% IC: 77,1 – 79,9). A maior prevalência foi observada na população de PC (96,4%), seguida por PVHA (95,0%), PHCV (93,8%), PTB (85,2%), JMS (78,9%), JSP (69,5%) e AFD (66,9%). Os fatores associados à presença de anti-HAV total nos grupos populacionais de MS foram: idade maior que 30 anos (AFD e JMS), ter baixa escolaridade (PC, PTB), ter parceiro sexual fixo (JMS), uso irregular do preservativo (AFD), ser do sexo feminino e ter sido recrutado no lixão (PC). Em São Paulo (população JSP) os fatores associados à essa infecção foram: ter idade maior que 30 anos, não ter nascido em São Paulo, ser imigrante ou filho de imigrante japonês, não ser descendente de okinawanos e não ter tatuagem. Das 1010 amostras testadas para o marcador anti-HAV-IgM somente uma amostra foi positiva. A prevalência de exposição ao HEV encontrada neste estudo foi de 9,8% (95% IC: 9,0 – 10,7). Apenas 50 participantes apresentaram positividade ao anti-HEV-IgM (1,1%), dos quais apenas um apresentou RNA de HEV detectável e pertencia à população AFD. A maior prevalência de infecção pelo HEV foi encontrada na população PC (14,8%), seguida por PPL (14,6%), PTB (12,9%), PVHA (9,4%), JSP (8,9%), HSHMS (8,2%), TW (8,1%), PHCV (7,4%), AFD (6,7%), BD (6,4%) e JMS (6,0%). Os fatores associados à presença dos marcadores de exposição ao HEV nas populações estudadas foram: idade maior que 30 anos (PTB, JSP), não ter nascido no MS (BD e PC), baixa escolaridade (PPL, HSHMS), uso regular do preservativo (PTB) e uso de heroína (PPL). A taxa de incidência de infecção pelo HEV em privados de liberdade foi de 1,0/100 pessoas-ano, e a taxa de sororreversão foi de 7,8/100 pessoas-ano. Esses dados indicam elevada prevalência de marcadores anti-HAV na maioria das populações estudadas, apesar da existência de indivíduos jovens suscetíveis à essa infecção nas populações de JMS, JSP e AFD. Recomenda-se, portanto, a elaboração de estratégias adequadas e acessíveis de vacinação

contra hepatite A nestes grupos populacionais. Os dados epidemiológicos da infecção pelo HEV nos grupos populacionais estudados demonstram que as prevalências podem variar de acordo com a população estudada e evidenciam a ocorrência de novos casos (soroconversão), bem como sororreversão dos marcadores de infecção pelo HEV em ambientes prisionais. Além disso, as informações geradas a partir desta pesquisa podem contribuir para maior conhecimento dessas infecções no Brasil, ressaltando a importância de delineamento de intervenções em saúde pública mais específicas e direcionadas aos diferentes grupos populacionais.

Palavras chave: hepatite A; Hepatite E; prevalência.

ABSTRACT

The aim of this study was to characterize the seroepidemiological and molecular aspects of infections caused by hepatitis A (HAV) and E (HEV) viruses in different population groups in Mato Grosso do Sul (MS) and São Paulo (SP). In MS, the population groups studied were: blood donors (BD), Afro-descendant communities (AFD), Japanese immigrants and their descendants (JMS), waste collectors (PC), incarcerated persons (PPL), incarcerated persons with active tuberculosis (PTB), men who have sex with men (HSHMS), transgender women (TW), patients with chronic hepatitis C (PHCV) and people living with HIV/AIDS (PVHA). In SP, the present study was conducted in the population of Japanese immigrants and their descendants (JSP). In addition, we aimed to estimate the seroreversion and incidence rates of HEV infection among incarcerated persons. A total of 3243 samples were tested for serological markers of HAV infection (total anti-HAV and/or IgM) using an immunochemiluminescent assay (VITROS Eci), and a total of 5301 samples were tested for detection of HAV exposure markers. HEV (anti-HEV IgG and IgM) using enzyme immunoassay (WANTAI HEV ELISA kit). After extraction, viral RNA from anti-HEV IgM samples was amplified by RT-qPCR. The prevalence of the anti-HAV markers found was 78.6% (95% CI: 77.1 – 79.9). The highest prevalence was observed in the PC population (96.4%), followed by PVHA (95.0%), PHCV (93.8%), PTB (85.2%), JMS (78.9%), JSP (69.5%) and AFD (66.9%). The factors associated with the presence of total anti-HAV in MS population groups were: age over 30 years (AFD and JMS), having low educational level (PC, PTB), having a steady sexual partner (JMS), being female, and having been recruited from the dump (PC), and irregular condom use (AFD). In São Paulo (JSP population), the factors associated with this infection were: age over 30 years, not being born in São Paulo, being an immigrant or being Japanese child, not being an Okinawan descent, and not having a tattoo. Of the 1010 samples tested for the anti-HAV-IgM marker, only one sample was positive. The prevalence of HEV exposure found in this study was 9.8% (95% CI: 9.0 – 10.7). Only 50 participants were positive for anti-HEV IgM (1.1%), of which only 1 had detectable HEV RNA and belonged to the AFD population. The highest prevalence of HEV infection was found in the PC population (14.8%), followed by PPL (14.6%), PTB (12.9%), PVHA (9.4%), JSP (8.9 %), HSHMS (8.2%), TW (8.1%), PHCV (7.4%), AFD (6.7%), BD (6.4%) and JMS (6.0%). The factors associated with HEV exposure in the populations studied were: age over 30 years (PTB, JSP), not having been born in MS (BD and PC), low educational level (PPL, HSHMS), regular condom use (PTB) and heroin use (PPL). The incidence rate of HEV infection in incarcerated persons was 1.0/100 person-year, and the seroreversion rate was 7.8/100 person-year. This study indicates a high prevalence of anti-HAV markers in most of the studied populations, despite the existence of young individuals susceptible to this infection in the JMS, JSP, and AFD populations. Therefore, the development of adequate and accessible strategies for vaccination against hepatitis A is recommended in these population groups. Epidemiological data on HEV infection in the studied population groups demonstrate that the prevalence may vary according to the studied population and the occurrence of new cases (seroconversion) was found, as well as

seroreversion of HEV infection markers in prison environments. In addition, the data generated from this research can contribute to a better understanding of these infections in Brazil, highlighting the importance of more specific public health interventions for different group populations.

Keywords: hepatitis A; Hepatitis E; prevalence.

LISTA DE ABREVIATURAS

AFD	Comunidades Afrodescendentes estudadas em Mato Grosso do Sul
ALT	Alanina aminotransferase
AMPI	<i>Age at midpoint of population immunity</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Doadores de sangue estudados em Mato Grosso do Sul
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CRAL	Centro de Triagem Anísio Lima
DVH	<i>Division of Viral Hepatitis</i>
EPC	Estabelecimento Penal de Corumbá
EPFCAJG	Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano
EPFIZ	Estabelecimento Penal Feminino Irmã Zorzi
EPFPP	Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã
EPFTL	Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas
EPJFC	Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho
EPRB	Estabelecimento Penal Ricardo Brandão
FACFAN	Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
HAV	Vírus da hepatite A
HCV	Vírus da hepatite C
HEV	Vírus da hepatite E
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNANB	Hepatite aguda não-A, não-B
HNANBNC	Hepatite aguda não-A, não-B, não-C
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IPCG	Instituto Penal de Campo Grande
JMS	Imigrantes japoneses e seus descendentes estudados em Mato Grosso do Sul
JSP	Imigrantes japoneses e seus descendentes estudados em São Paulo
MS	Mato Grosso do Sul
HSHMS	Homens que fazem sexo com homens estudados em Mato Grosso do Sul
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	Região aberta de leitura (<i>Open Reading Frame</i>)
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PHAC	Penitenciária Harry Amorim Costa
PHCV	Pacientes com hepatite C crônica estudados em Mato Grosso do Sul
PPL	Privados de liberdade estudados em Mato Grosso do Sul
PTB	Privados de liberdade com tuberculose ativa estudados em Mato Grosso do Sul
PTCG	Presídio de Trânsito de Campo Grande
PTL	Penitenciária de Três Lagoas
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS estudadas em Mato Grosso do Sul
RNA	Ácido Ribonucleico

RT-PCR Reação em Cadeia da Polimerase associada à Transcrição Reversa
SP São Paulo
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TW Mulheres trans estudadas em Mato Grosso do Sul
UFMS Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UNIFESP Universidade Federal de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 HEPATITE A	11
2.1.1 Breve histórico.....	11
2.1.2 Biologia do Vírus da hepatite A.....	12
2.1.3 Transmissão	13
2.1.4 Epidemiologia	14
2.1.5 Aspectos clínicos	16
2.1.6 Diagnóstico laboratorial	17
2.1.7 Tratamento	18
2.1.8 Prevenção e controle.....	18
2.2 HEPATITE E.....	20
2.2.1 Breve histórico.....	20
2.2.2 Biologia do vírus da hepatite E.....	21
2.2.3 Transmissão	24
2.2.4 Epidemiologia	26
2.2.5 Aspectos clínicos	32
2.2.6 Diagnóstico laboratorial	33
2.2.7 Tratamento	34
2.2.8 Prevenção e controle.....	34
2.3 GRUPOS POPULACIONAIS ESTUDADOS	37
3 OBJETIVOS	41
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
4 METODOLOGIA	42
4.1 TIPO DE ESTUDO E ABRANGÊNCIA	42
4.2 GRUPOS POPULACIONAIS ESTUDADOS	42
4.3 TESTES LABORATORIAIS	47
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	49
5 RESULTADOS	50
5.1 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE A NOS GRUPOS POPULACIONAIS ESTUDADOS	50
5.2 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE E NOS GRUPOS POPULACIONAIS ESTUDADOS.....	51
5.3 INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES A E E DE ACORDO COM AS POPULAÇÕES ESTUDADAS	52
5.3.1 Comunidades Afrodescendentes em Mato Grosso do Sul (AFD)	52
5.3.2 Catadores de materiais recicláveis em Mato Grosso do Sul (PC)	58
5.3.3 Privados de liberdade em Mato Grosso do Sul (PPL)	63
5.3.3.1 Prevalência e fatores associados à exposição ao HEV em privados de liberdade em Mato Grosso do Sul.....	63
5.3.3.2 Incidência e sororreversão da infecção pelo HEV em privados de liberdade em Mato Grosso do Sul	66
5.3.4 Privados de liberdade com tuberculose ativa em Mato Grosso do Sul (PTB).....	68
5.3.5 Homens que fazem sexo com homens em Mato Grosso do Sul (HSHMS).....	72

5.3.6 Mulheres trans em Mato Grosso do Sul (TW)	74
5.3.7 Pacientes com hepatite C crônica em Mato Grosso do Sul (PHCV)	76
5.3.8 Pessoas vivendo com HIV em Mato Grosso do Sul (PVHA)	76
5.3.9 Imigrantes Japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul (JMS)	77
5.3.10 Imigrantes Japoneses e seus descendentes em São Paulo (JSP)	81
5.3.11 Doadores de sangue em Mato Grosso do Sul (BD)	86
5.4 TESTES MOLECULARES.....	93
6 DISCUSSÃO	94
7 CONCLUSÕES	105
8 PERSPECTIVAS.....	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	125

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são infecções causadas por diferentes vírus hepatotrópicos, os quais têm em comum a capacidade de replicação no fígado. As infecções causadas pelos vírus das hepatites A (HAV) e E (HEV) são consideradas importantes problemas de saúde pública mundial, estando entre as principais causas de morte por doenças infecciosas (CASTANEDA *et al.*, 2021; ZHANG, Wei *et al.*, 2021). Apesar de apresentarem distribuição universal, suas taxas de prevalência variam de acordo com condições socioeconômicas, higiênicas, hábitos alimentares, acesso à água potável e saneamento (DI COLA *et al.*, 2021).

Mesmo que o Brasil seja considerado um país de média a baixa endemicidade para hepatites virais, existem ainda bolsões nos quais essas infecções apresentam prevalências maiores que as médias nacionais, o que pode dificultar o plano de redução das mesmas até 2030, conforme orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Tendo em vista que o HAV e HEV são transmitidos principalmente pela via fecal-oral, o risco de infecção por esses vírus é maior em pessoas que apresentam consumo de alimentos crus ou malcozidos, exposição a materiais biológicos ou de higiene contaminados, precárias condições de saneamento e higiene pessoal, falta de conhecimento sobre transmissão e prevenção de doenças infecciosas, ou estado imunológico comprometido (LI *et al.*, 2020; MIGUERES; LHOMME; IZOPET, 2021).

Considerando a relevância das infecções acima mencionadas, associada às condições comportamentais e ambientais favoráveis para transmissão do HAV e do HEV em que diferentes grupos populacionais estão expostos, o presente estudo teve como objetivos caracterizar aspectos soropidemiológicos e moleculares das infecções causadas pelos vírus das hepatites A e E em diferentes grupos populacionais de Mato Grosso do Sul e São Paulo e estimar a taxa de soroconversão e sororreversão da infecção pelo HEV em privados de liberdade em Mato Grosso do Sul.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hepatite A

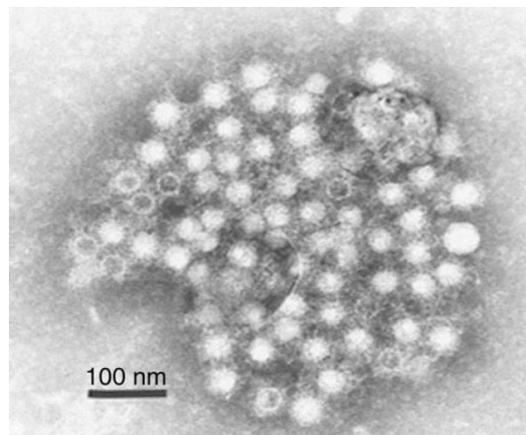
2.1.1 Breve histórico

Há aproximadamente 5.000 anos doenças semelhantes ao que conhecemos por hepatite A foram relatadas na China. Hipócrates observou uma doença semelhante à hepatite A, possivelmente de origem infecciosa e a chamou de icterícia epidêmica benigna. Entretanto, desde o século XVII descrições mais precisas da hepatite A começaram a ser divulgadas em campanhas militares nos Estados Unidos. O primeiro surto registrado, com mais de 40 mil casos, foi em 1812 durante a Guerra Civil em Norfolk, VA, com a descrição de sintomas comuns entre os militares. Episódios semelhantes aconteceram durante a Primeira e Segunda Guerras Mundiais, quando milhões de casos de hepatite foram registrados entre militares e civis. Os casos apresentavam particularidades epidemiológicas bem definidas como acometer mais crianças e adolescentes do que adultos e apresentar período curto de manifestação dos sintomas da doença (FEINSTONE, 2019; FONSECA, 2010).

No início da Segunda Guerra, foi relatado um surto de hepatite associado à vacinação contra febre amarela, cuja vacina era estabilizada com soro humano. Na ocasião, mais de 49 mil casos clinicamente aparentes foram reportados (SEEFF *et al.*, 1987). Houve então um esforço entre pesquisadores americanos, ingleses e alemães para caracterizar duas doenças distintas, uma com curto período de incubação (18 a 25 dias) transmitida pela via fecal-oral e outra transmitida pelo sangue/soro com período de incubação mais longo (60 a 154 dias). Essas duas formas de hepatite ficaram conhecidas como “hepatite infecciosa” e “hepatite sérica”. Porém, no início da década de 1950, a primeira descrição dessas doenças como hepatite viral “tipo A” e “tipo B” foi reportada em um relatório técnico após uma reunião do comitê de especialistas da OMS (FEINSTONE, 2019; MACCALLUM, 1953).

Após a descoberta do Antígeno Austrália (marcador de infecção pelo vírus da hepatite B) por Blumberg em 1965, os pesquisadores Geoff Cross, Alan Ferris e Ian Gust entenderam que fezes seriam o melhor material disponível para procurar um vírus responsável pela hepatite A (FERRIS *et al.*, 1970) e, em 1973, Feinstone identificou o vírus em fezes pela primeira vez (Figura 1) (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELI, 1973).

Figura 1 – Primeira imagem da partícula de HAV encontrado por Feinstone em 1973. Grande agregado imunológico do vírus da hepatite A em reação com imunoglobulinas.



Fonte: (FEINSTONE, 2019)

2.1.2 Biologia do Vírus da hepatite A

Atualmente classificado como pertencente à família *Picornaviridae*, gênero *Hepatovirus*, o HAV possui capsídeo icosaédrico com 27 a 32 nanômetros (nm) de diâmetro e não apresenta envelope lipídico. Uma única molécula linear de RNA fita simples, de polaridade positiva com aproximadamente 7,5 kilobase constitui seu genoma. Este apresenta uma região aberta de leitura (ORF) que codifica uma grande poliproteína que é processada por células hospedeiras e proteases virais (protease 3C) para formar as proteínas estruturais (VP4, VP2, VP3 e VP1) e não estruturais maduras (2B, 2C, 3A, 3B, 3C (protease) e 3D (RNA polimerase dependente de RNA)) (Figura 2) (MCKNIGHT; LEMON, 2018).

Figura 2 - Organização do genoma de RNA do HAV.



Fonte: Adaptado de (MCKNIGHT; LEMON, 2018)

Apesar de apresentar apenas um sorotipo, o HAV é, atualmente, classificado em 5 genótipos (I – V), sendo que os genótipos I, II e III infectam o homem e apresentam-se divididos em subgenótipos A e B, enquanto os demais foram encontrados em primatas não-humanos (BARDE *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015). Recentemente, um novo subtipo C foi proposto no genótipo I baseando-se em análises das regiões VP3/VP1/2A de isolados da Espanha, mas ainda não é reconhecido pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) (MIGUERES; LHOMME; IZOPET, 2021; PÉREZ-SAUTU *et al.*, 2011).

Há duas formas diferentes de *virions* infecciosos do HAV. O HAV quase envelopado (eHAV) que é encontrado no soro e plasma do hospedeiro infectado enquanto que o HAV “nu”, não envelopado, é eliminado nas fezes. O capsídeo viral dentro do virion semi-envelopado (eHAV) está protegido contra anticorpos neutralizantes. O vírus é liberado dos hepatócitos na forma quase envelopada e subsequentemente perde os lipídios do envelope após exposição aos sais biliares. O HAV “nu” é altamente estável e liberado nas fezes por meio do trato intestinal, mantendo-se hábil à infecção mesmo em condições ambientais (SHIN; JEONG, 2018).

2.1.3 Transmissão

O HAV apresenta elevado grau de estabilidade físico-química, permanecendo infeccioso em água corrente, água do mar, solo, sedimentos marítimos e ostras vivas. É transmitido principalmente por via fecal-oral, pelo

contato pessoa-a-pessoa e pela ingestão de água ou alimentos contaminados (VICTOR *et al.*, 2006).

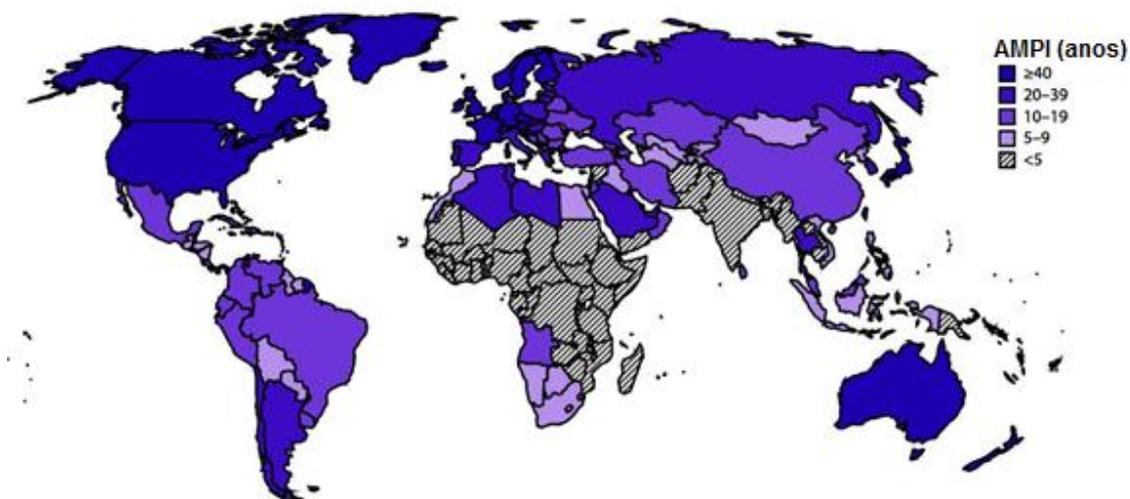
Raramente o HAV é transmitido por via sanguínea e a transmissão sexual pode ocorrer com a prática do sexo oral-anal desprotegido ou pela prática dígito-anal-oral, observada principalmente em homens que fazem sexo com homens (HSH). Estudos recentes têm sugerido ainda que tais práticas sexuais sejam consideradas importantes fatores de risco para a coinfeção pelo HAV com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (KOURKOUNTI *et al.*, 2014). Em 2017, um aumento incomum nos casos de hepatite A, afetando principalmente homens que fazem sexo com homens, foi relatado por países onde a endemicidade da infecção pelo HAV é considerada baixa na Europa e nas Américas (principalmente Chile, Brasil e Estados Unidos) (ABUTALEB; KOTILIL, 2020; DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; MELLO *et al.*, 2022; WOOTEN, 2019).

2.1.4 Epidemiologia

A infecção pelo HAV é responsável por cerca de 25% das hepatites agudas e afeta, anualmente, cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo, registrando, aproximadamente, 1,5 milhão de casos clínicos. A doença é endêmica em muitos países da África e Ásia, onde a maioria dos casos não é notificada pois ocorrem em crianças de forma assintomática. Porém, formas graves de hepatite A podem ocorrer em adultos nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (ANDANI *et al.*, 2020; DI COLA *et al.*, 2021).

O AMPI (*age at midpoint of population immunity*) é a idade mais jovem em que metade da coorte de nascimentos tem evidência sorológica de exposição ao HAV. À medida que o AMPI aumenta, o nível de endemicidade da hepatite A geralmente diminui. Nos países da África e Ásia a metade dos indivíduos com menos de cinco anos de idade são expostos à infecção pelo HAV, isto porque são regiões de alta endemicidade onde é alta a frequência de exposição ao vírus (Figura 3) (JACOBSEN, 2018; NELSON *et al.*, 2020).

Figura 3: Idade estimada do ponto médio da imunidade à hepatite A da população (AMPI), por país, 2015.



Fonte: adaptado de (NELSON *et al.*, 2020)

Na América Latina existe uma grande diversidade na prevalência de infecção pelo HAV entre os países (Figura 4), assim como há diferenças entre as regiões dentro de um mesmo país (ANDANI *et al.*, 2020). No Brasil, apesar das melhorias nas condições sanitárias e a introdução da vacinação universal de crianças em 2014, ainda existem áreas de endemicidade intermediária (regiões Centro-Oeste, Norte, Nordeste e Distrito Federal) segundo inquérito de base populacional de soroprevalência da infecção pelo HAV em 27 capitais brasileiras, realizado entre 2004 e 2009 (BRITO; SOUTO, 2020).

Figura 4 - Nível estimado de endemicidade para infecção pelo vírus da hepatite A na América Latina.



Fonte: adaptado de (ANDANI *et al.*, 2020)

2.1.5 Aspectos clínicos

A infecção pelo HAV é, geralmente, assintomática em crianças até seis anos. Em crianças mais velhas e em adultos pode apresentar abruptamente os sintomas que são comuns entre as hepatites virais como: febre, fadiga, perda de apetite, náuseas, vômito, dor abdominal, urina escura, diarreia, fezes claras, dor nas articulações e icterícia. Os sintomas podem durar até dois meses e menos de 15% dos infectados apresentam sintomas por até seis meses (ABUTALEB; KOTTILIL, 2020; DI COLA *et al.*, 2021).

Apesar de ser uma inflamação aguda autolimitada, em alguns casos a hepatite A pode evoluir para a forma fulminante e/ou óbito, principalmente em pessoas imunossuprimidas ou com doença hepática adjacente (KOURKOUNTI

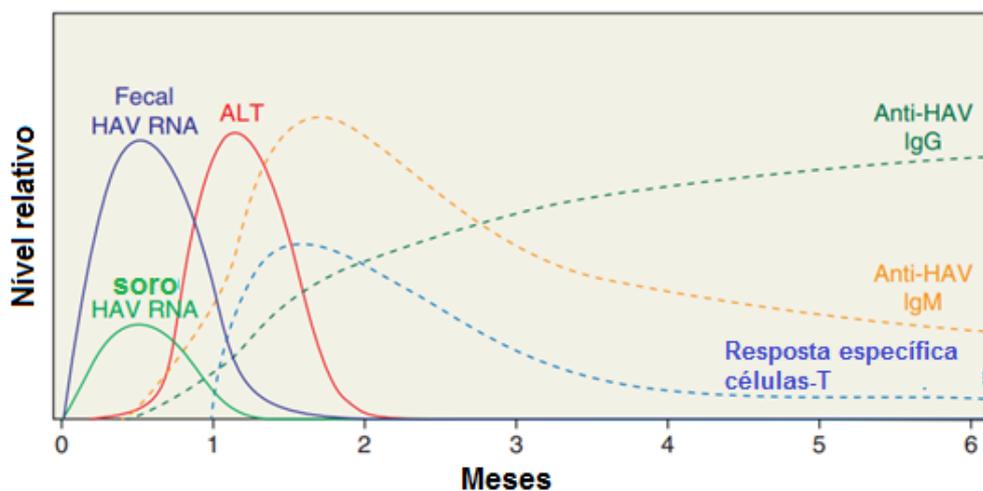
et al., 2014). A insuficiência hepática por hepatite A é rara, mas estima-se que ocorra em até 5% dos casos, enquanto que manifestações extra-hepáticas são pouco relatadas mas podem incluir erupção cutânea, lesão renal, miocardite e síndrome de Guillain-Barré (ALLEN *et al.*, 2018).

2.1.6 Diagnóstico laboratorial

As primeiras evidências laboratoriais de infecção pelo HAV são a elevação da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubinas séricas. A confirmação é realizada pelos testes sorológicos, principalmente os ensaios imunoenzimáticos que detectam anticorpos anti-HAV total (IgG e IgM) e anti-HAV IgM, o qual caracteriza a infecção aguda e precede o aparecimento de anti-HAV classe IgG (Figura 5). Os anticorpos anti-HAV IgG podem ser encontrados a partir dos primeiros dias do aparecimento dos sintomas e geralmente permanecem detectáveis por toda a vida, bem como em indivíduos vacinados (FRANCO *et al.*, 2012; SHIN; JEONG, 2018).

A detecção do RNA do HAV no soro pode ser realizada por meio de Reação em Cadeia da Polimerase associada à Transcrição Reversa (RT-PCR), em tempo real ou *nested*, mas raramente é usada no diagnóstico de infecção aguda por hepatite A. O RNA do HAV é detectável no soro de hospedeiros imunocompetentes alguns dias após a infecção e persiste por três a quatro semanas. Embora não sejam importantes para o diagnóstico, as características moleculares do HAV têm sido utilizadas em estudos epidemiológicos e podem auxiliar na análise filogenética de surtos e epidemias (JOSHI *et al.*, 2014; LIN *et al.*, 2017).

Figura 5 - Curso típico da infecção pelo vírus hepatite A.



Fonte: adaptado de (SHIN; JEONG, 2018)

2.1.7 Tratamento

O tratamento da hepatite A aguda ainda é considerado de suporte e não há uma recomendação específica, uma vez que a maioria das infecções por HAV é autolimitada. O interferon (IFN) e antivirais de ação direta como tratamento da hepatite A aguda foram avaliados em culturas de células e demonstraram ser eficazes, porém são limitados os relatos do uso desses medicamentos no tratamento de pacientes (ABUTALEB; KOTTILIL, 2020).

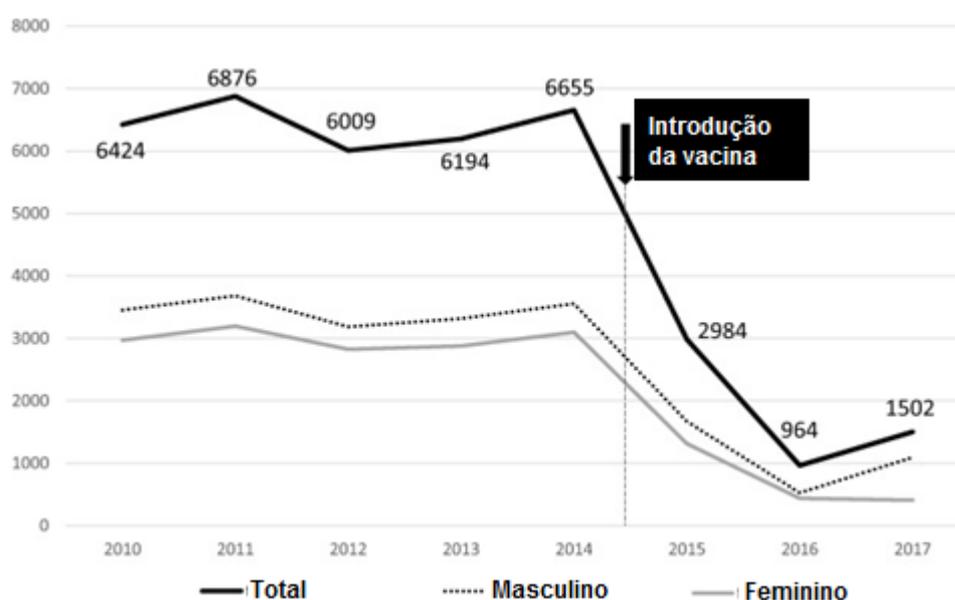
2.1.8 Prevenção e controle

Desde a década de 1990, imunógenos seguros e eficazes contra o HAV estão disponíveis, sendo a vacina monovalente de vírus inativado a mais utilizada (INNIS *et al.*, 1994). No Brasil, até 2014, a vacinação contra hepatite A era disponível apenas para grupos de indivíduos expostos ao risco de aquisição da infecção pelo HAV, como viajantes para países endêmicos, HSH, pessoas com hepatopatia crônica, pessoas com imunossupressão, crianças menores de 13 anos vivendo com HIV/aids, usuários de drogas injetáveis, entre outros (SOUTO; DE BRITO; FONTES, 2019). Contudo, a durabilidade da resposta IgG

vacinal pode ser limitada em pacientes imunossuprimidos, como pessoas infectadas pelo HIV, apresentando ausência de anticorpos HAV detectáveis vários anos após a vacinação (CRUM-CIANFLONE *et al.*, 2011).

A partir de 2014, Ministério da Saúde incluiu a vacinação de dose única, monovalente de vírus inativado contra hepatite A no Programa Nacional de Imunização. Inicialmente, o público-alvo era crianças entre 15 e 24 meses de vida. Em 2017, a faixa etária de vacinação foi ampliada para crianças com menos de cinco anos de idade, o que colaborou para que o número de novos casos diminuísse significativamente (Figura 6) (SOUTO; DE BRITO; FONTES, 2019).

Figura 6 – Casos de hepatite A no Brasil, de 2010 a 2017 (número total e sexo).



Fonte: adaptado de (SOUTO; DE BRITO; FONTES, 2019)

No calendário vacinal brasileiro, recomenda-se dose única ao 15^o mês de vida. Em adultos, recomenda-se a administração de duas doses, com a aplicação da segunda dose seis meses depois da primeira. Uma vez que vacinação contra hepatite A tem elevado custo, a OMS recomenda a adoção do esquema alternativo de uma dose para países com menos recursos financeiros com intuito de diminuir os custos.

Após os surtos de 2017, campanhas de conscientização e distribuição da vacina contra hepatite A em populações de alto risco e entre os diferentes grupos

populacionais colaboram para que o número de novos casos diminuam (NELSON *et al.*, 2020). Ressalta-se que a prevalência da infecção pelo HAV é significativamente elevada em populações com baixo nível socioeconômico devido principalmente à falta de conhecimento sobre transmissão e prevenção das doenças infecciosas (CARRILHO; MENDES CLEMENTE; SILVA, 2005). A urbanização crescente da população associada a melhorias de saneamento, tratamento da água, conhecimento sobre a importância da higienização das mãos e cuidado com os alimentos, vacinação contra hepatite A e educação em saúde são estratégias relevantes para reduzir a incidência dessa infecção e controlar a circulação do HAV (FRANCO *et al.*, 2012).

2.2 Hepatite E

2.2.1 Breve histórico

Como descrito anteriormente, surtos de doenças ictericas foram relatados desde a antiguidade. Porém, entre 1955 e 1956, um grande surto de icterícia ocorreu em Nova Délhi, na Índia, e pesquisadores descobriram que não era causado pelos vírus das hepatites A ou B. Percebeu-se que, possivelmente, o mesmo agente causador era responsável por um surto de hepatite viral aguda não A e não B que ocorreu em 1978 no vale da Caxemira, na Índia, o qual foi provavelmente transmitido por via entérica (KHUROO, 1980).

O vírus da hepatite E (HEV) foi descoberto por Balayan e colaboradores em 1983 (BALAYAN *et al.*, 1983). Esses pesquisadores investigaram surtos de hepatites inexplicáveis em soldados russos no Afeganistão, onde, após ingerir isolados de fezes, Balayan comprovou a transmissão fecal-oral do vírus e o seu período de incubação. Em 1990, estudos experimentais conduzidos em macacos inomolgos (*Macaca fascicularis*) permitiram a identificação do vírus da hepatite E por Reyes e colaboradores (REYES *et al.*, 1990). Apesar de ter sido o quinto vírus causador de hepatites descoberto, por isso a letra “E”, análises das sequências genômicas do HEV sugerem origem ancestral comum com um agente que existiu entre 500 e 1300 anos atrás (PURDY; KHUDYAKOV, 2010).

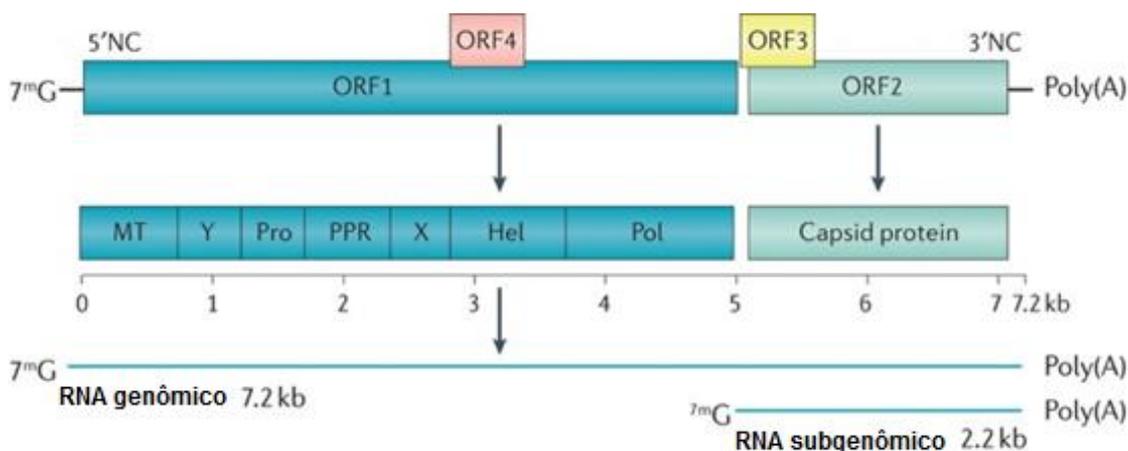
Acreditava-se que a infecção pelo HEV era uma doença exclusivamente humana, transmitida apenas por via entérica principalmente em regiões desprovidas de saneamento básico com população carente de informações sobre higiene. Isso porque foi percebido que a doença era endêmica em países em desenvolvimento e somente casos autóctones eram reportados em países desenvolvidos (SCHWARTZ *et al.*, 1999). Posteriormente, diversas publicações descreveram a organização genômica do HEV e a transferência zoonótica, principalmente por meio de suínos (MENG *et al.*, 1997; MUSHAHWAR, 2008).

Atualmente, vários animais domésticos e selvagens já foram reportados como reservatórios do HEV. Sabe-se também que a forma de transmissão e epidemiologia da hepatite E são determinadas pela variabilidade genética do HEV e que casos graves ocorrem principalmente entre gestantes e imunossuprimidos (RAJI *et al.*, 2022).

2.2.2 Biologia do vírus da hepatite E

O HEV é classificado como um membro da família *Hepeviridae* e gênero *Orthohepevirus*. É uma pequena partícula esférica não envelopada variando entre 32-34 nm de diâmetro, apresenta RNA de cadeia simples e sentido positivo rodeado por um capsídeo icosaédrico (SMITH *et al.*, 2020; TAM *et al.*, 1991). Possui três regiões abertas de leitura parcialmente sobrepostas, chamadas ORF1, ORF2 e ORF3. A primeira codifica polipeptídeo de atividades não enzimáticas necessárias para replicação viral; ORF2 codifica proteínas do capsídeo e ORF3 codifica fosfoproteína que parece ajudar na replicação e síntese do citoesqueleto, necessários para a saída celular (Figura 7) (KUMAR *et al.*, 2013; TAM *et al.*, 1991; ZHANG *et al.*, 2005). Além disso, a ORF4 presente no genótipo 1 é responsável por estimular a atividade da polimerase (KAMAR *et al.*, 2017).

Figura 7 - Organização do genoma de RNA do HEV.



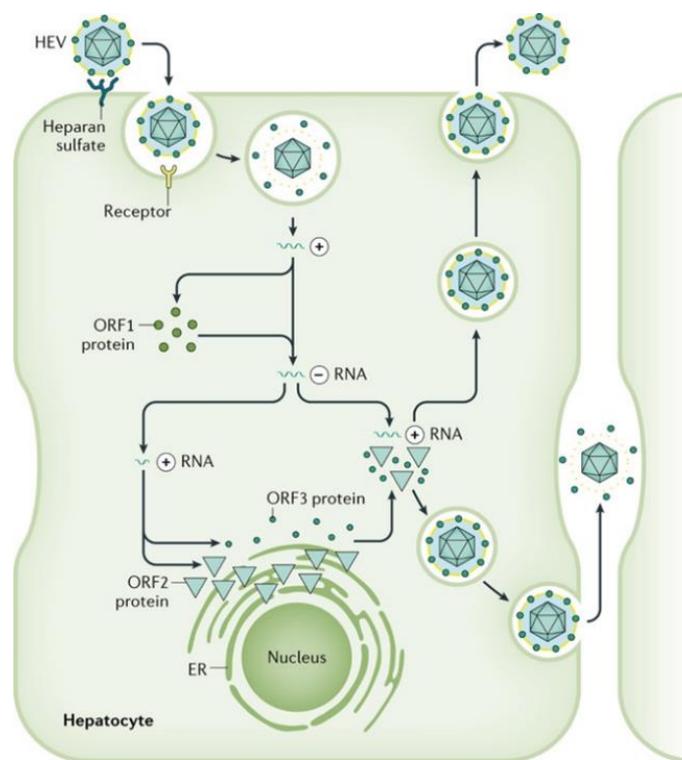
Fonte: adaptado de (KAMAR *et al.*, 2017)

O HEV é atualmente classificado em oito diferentes genótipos (HEV-1 - HEV-8) e 36 subtipos (1a-1g; 2a - 2b; 3a-3m; 3ra; 4a-4i; 5a; 6a; 7a) (SMITH *et al.*, 2020). Os genótipos 1 a 4 já foram reportados em humanos em várias partes do mundo. HEV-1 e HEV-2 são encontrados em humanos e são transmitidos predominantemente por via fecal-oral por meio do consumo de água e/ou alimentos contaminados e relatados principalmente nas regiões tropicais. HEV-3 e HEV-4 são considerados zoonóticos, estão distribuídos em todo o mundo e têm sido identificados em inúmeras espécies de hospedeiros, incluindo humanos, suínos, bovinos, javalis, entre outros. O consumo de carnes cruas e mal-cozidas tem sido a principal via de transmissão desses genótipos causando casos esporádicos em países desenvolvidos. O HEV-3 tem sido reportado em muitos desses países como principal fator de infecção pelo consumo de carne suína e seus produtos. O HEV-4 comporta-se como o genótipo 3 e pensava-se estar restrito a Ásia até a sua identificação em isolados humanos e suínos do continente europeu (HSIEH *et al.*, 1999; TESSÉ *et al.*, 2012). Acredita-se que os quatro principais genótipos em humanos (HEV-1 a HEV-4) representam um único sorotipo, o que facilitou os esforços para desenvolver vacinas contra a hepatite E (KAMILI, 2011). HEV-5, HEV-7 e HEV-8 foram detectados pela primeira vez em javalis, dromedários e camelos, respectivamente, mas já foi reportada a transmissão cruzada para primatas não humanos, como macacos cinomolgos, aumentando um risco potencial de infecção zoonótica (ZHANG,

Wenjing *et al.*, 2021). Cepas de HEV-6 só foram isoladas de javalis até o momento (SOORYANARAIN; MENG, 2020). Em 2016, o HEV-7 foi identificado nos Emirados Árabes Unidos em um receptor de transplante de fígado com infecção crônica pelo vírus da hepatite E e que relatou frequentemente consumir carne e leite de camelo (LEE *et al.*, 2016).

O HEV é hepatotrópico, portanto infecta e replica-se nas células hepáticas. Após ligar-se ao proteoglicano heparan sulfato, o vírus interage com um receptor ainda desconhecido na superfície do hepatócito e é internalizado por meio de um processo que depende de clatrina. Após ser liberado, o RNA viral é traduzido em proteínas não estruturais. A polimerase viral replica o RNA de sentido positivo para formar um transcrito de sentido negativo, o qual serve como um molde para a síntese de transcritos de sentido positivo completos ou um RNA genômico de 2,2 kb. O RNA de sentido positivo é traduzido em proteínas da ORF2 e ORF3. As proteínas do capsídeo (ORF2) são processadas pelo retículo endoplasmático, e o RNA genômico do vírus é empacotado para montar novos vírions. A liberação de HEV é realizada via exossomal e inclui a proteína ORF3, pois virions maduros estão associados à proteína e aos lipídios ORF3. O revestimento lipídico é perdido devido ao sais biliares quando trafegam para o trato gastrointestinal até serem excretados nas fezes (Figura 8) (KAMAR *et al.*, 2017).

Figura 8- Replicação do HEV



Nature Reviews | Disease Primers

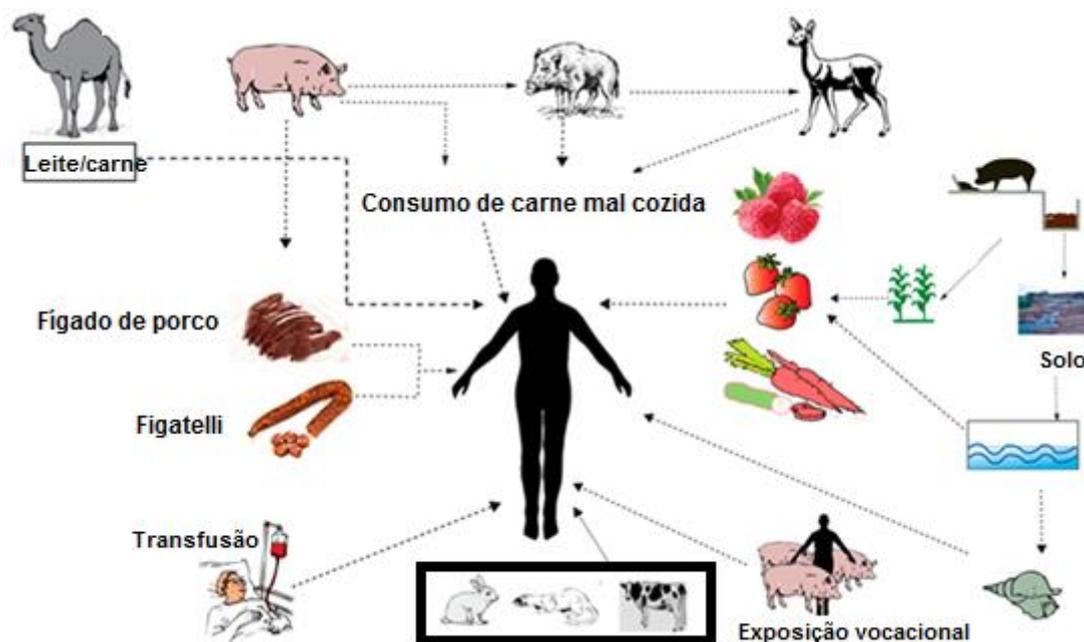
Fonte: (KAMAR *et al.*, 2017))

2.2.3 Transmissão

O HEV é transmitido principalmente pela via fecal-oral em regiões endêmicas com práticas inadequadas de saneamento; mas estende-se a países desenvolvidos devido a casos autóctones ou pelo consumo de carne crua ou mal cozida de animais infectados pelo vírus, o que resulta em um importante problema de saúde pública (PANDA; THAKRAL; REHMAN, 2007). Dentre os vírus de hepatite conhecidos, o HEV possui vias de transmissão atípicas que vão desde a via fecal-oral, como seu modo clássico de transmissão, via zoonótica, até vias menos frequentes, como transplante de órgãos, transfusão de sangue ou hemoderivados, ou ainda a transmissão vertical (PRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2021).

Como dito anteriormente, nos países em desenvolvimento o HEV é transmitido principalmente pela via fecal-oral e, desde que foi descoberto, tem sido associado a vários surtos devido às más condições sanitárias desses países. Em países desenvolvidos e nas américas, o HEV pode ser considerado uma zoonose, sendo transmitido principalmente por vias alimentares, como o consumo de carne malcozida ou produtos derivados de carne suína. Outra possível rota de transmissão está associada ao risco ocupacional entre os trabalhadores rurais, incluindo veterinários, trabalhadores de matadouros ou fazendeiros, pois provavelmente estão continuamente em contato direto com animais ou dejetos infectados (Figura 9) (GALIANA *et al.*, 2008; MEESTER *et al.*, 2021; MORAES *et al.*, 2021; TEIXEIRA *et al.*, 2017).

Figura 9 – Principais formas de transmissão do HEV em países desenvolvidos.



Fonte: adaptado de (KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016)

Como o HEV é excretado nas fezes de pessoas e animais infectados, as partículas virais podem atingir o meio ambiente e contaminar fontes de água, alimentos irrigados e alimentos como mariscos e peixes. Os dejetos de suínos também são utilizados como fertilizantes, o que pode causar a contaminação dos aquíferos e contaminar as hortaliças irrigadas. Além disso, o HEV pode ser

transmitido por meio do contato com um ambiente contaminado com excrementos ou fluidos corporais de humanos e/ou animais infectados (LI *et al.*, 2020; PRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2021).

Embora menos frequente, o HEV também pode ser transmitido através de transplante de órgãos ou transfusão de sangue ou hemoderivados, onde pode causar infecção crônica por HEV ou letalidade, pois os receptores geralmente apresentam saúde debilitada ou imunossupressão (SATAKE *et al.*, 2017). Transmissão vertical com consequências ainda não completamente elucidadas podem acontecer, e é importante ressaltar que durante a gestação a infecção pelo HEV pode ter um curso grave, resultando em insuficiência hepática fulminante com taxa de mortalidade de até 30%, ruptura da membrana, abortos espontâneos e natimortos (KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016; PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017)

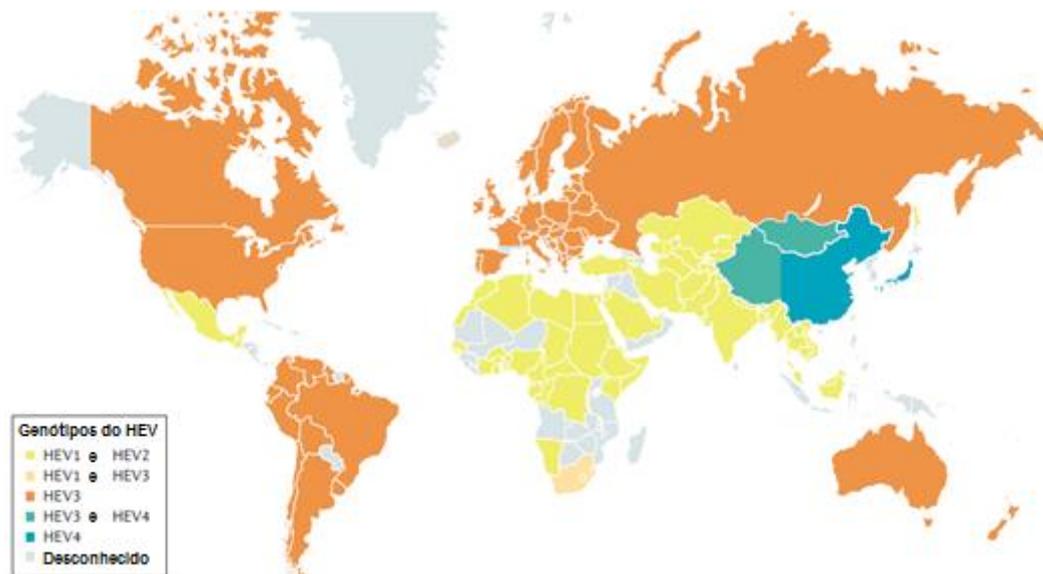
Não há evidências diretas de transmissão sexual, mas há estudos que reportam maior prevalência de exposição ao HEV entre HSH (ABRAVANEL *et al.*, 2017; GRECO *et al.*, 2018). Ocasionalmente, o modo exato de transmissão do HEV permanece controverso. Fontes de infecção viral muitas vezes não são bem identificadas, especialmente em casos esporádicos de hepatite E aguda. Neste cenário, a infecção pode ser também relacionada com o nível de imunidade da população, condições sanitárias, condições de vida e outros fatores como a transmissão perinatal (KHUROO; KAMILI; KHUROO, 2009; KHUROO; KHUROO; KHUROO, 2016; PRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2021)

2.2.4 Epidemiologia

A infecção aguda pelo HEV é endêmica no Centro e Sudeste da Ásia. Vários surtos têm sido relatados no Oriente Médio, Norte e Oeste da África e América Central (México), onde as infecções são causadas principalmente pelos genótipos 1, 2 e 4. No resto do mundo, surtos são considerados menos frequentes e novas infecções pelos genótipos 1 e 2 acometem principalmente pessoas que viajaram para áreas onde HEV é endêmico. Em países

desenvolvidos, infecções pelo genótipo 3 são as mais relatadas (Figura 10) (KAMAR *et al.*, 2017; NIMGAONKAR *et al.*, 2018).

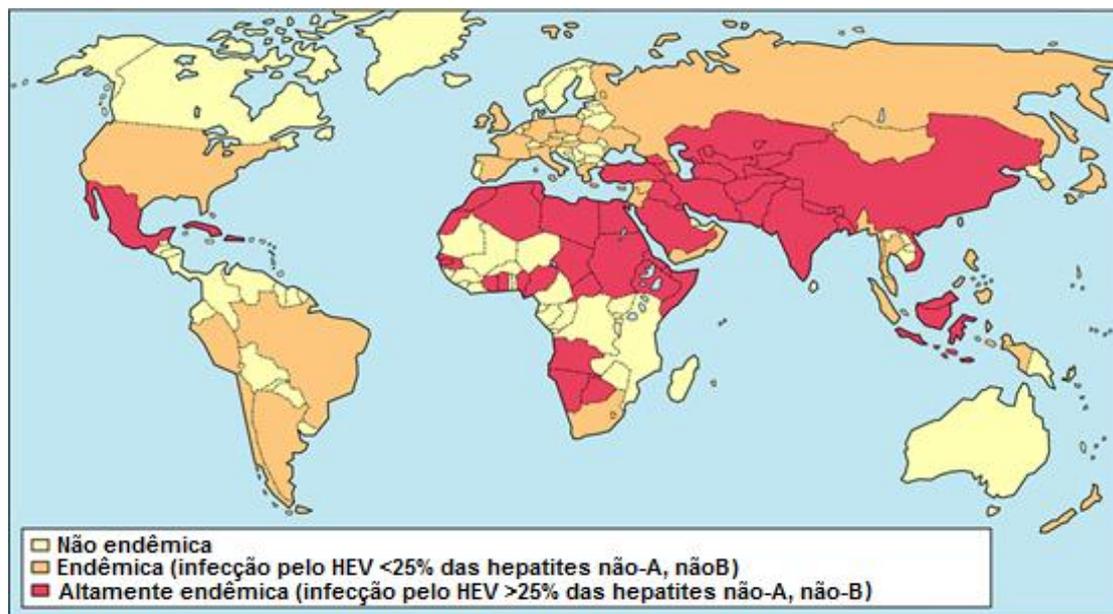
Figura 10 – Distribuição dos genótipos de HEV.



Fonte: adaptado de (KAMAR *et al.*, 2017)

A incidência de infecção causada pelo HEV é maior em países em desenvolvimento. Porém, nos últimos anos tem sido reportado maior número de casos autóctones em países desenvolvidos (ECHEVARRÍA, 2014; PÉREZ-GRACIA *et al.*, 2015) (Figura 11). Estima-se que no mundo a incidência é de 20 milhões de casos por ano, e que a incidência de hepatite E em áreas onde HEV é endêmico seja de 3,3 milhões de novos casos por ano, resultando em 70 mil mortes e 3.000 nascimentos prematuros (ECHEVARRÍA, 2014; LI *et al.*, 2020).

Figura11 – Endemicidade para infecção pelo HEV no mundo.



Fonte: adaptado de (DONNELLY *et al.*, 2017)

A primeira evidência sorológica de infecção pelo HEV na América do Sul foi reportada na Venezuela em 1994 e surtos foram relatados no México (PUJOL *et al.*, 1994). Surtos de hepatite E não foram relatados no Brasil, porém os dados sobre a soroprevalência da infecção pelo HEV no Brasil ainda são limitados, pois não há triagem em bancos de sangue e poucos testes são realizados em casos suspeitos de infecção pelo HEV. Como pode ser visto no Quadro 1, a soroprevalência de anti-HEV IgG (um marcador de exposição ao HEV) em doadores de sangue pode variar de 0,4 a 18,7% e depende de fatores como região, grupo populacional, tamanho da amostra e ensaios diagnósticos utilizados (COSTA *et al.*, 2021; PASSOS-CASTILHO *et al.*, 2017). O genótipo 3 do HEV (HEV-3) foi o único genótipo reportado em humanos, animais e meio ambiente no Brasil até o momento. Uma vez que os suínos são os principais reservatórios do HEV-3 descrito na literatura, e que o Brasil é o quarto maior produtor de suínos do mundo, considera-se a via zoonótica como a principal fonte de infecção humana no país (MORAES *et al.*, 2021).

Quadro 1: Estudos de prevalência de exposição ao HEV realizados no Brasil, 1995 a 2021.

População	Região	N	anti-HEV IgG (%)	Referência
Mineradores	Amazônia, MT	97	6,1	(PANG <i>et al.</i> , 1995)
Doadores de sangue	Salvador, BA	200	2	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
HNANBNC	Salvador, BA	17	29	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
Pacientes com Hep. A	Salvador, BA	24	25	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
Pacientes com Hep B	Salvador, BA	26	11	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
Pacientes com Hep C	Salvador, BA	12	0	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
Portadores de esquistossomose	Salvador, BA	30	10	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
Pacientes em hemodiálise	Salvador, BA	392	0	(PARANA <i>et al.</i> , 1997)
HNANBNC	Amazônia, MT	16	12,5	(SOUTO <i>et al.</i> , 1997)
HNANBNC	Amazônia, MT	66	10,6	(SOUTO <i>et al.</i> , 1997)
População geral	Amazônia, MT	299	3,3	(SOUTO; FONTES, 1998)
População geral	São Paulo, SP	1059	1,68	(FOCACCIA <i>et al.</i> , 1998)
HNANB	Salvador, BA	43	12	(PARANÁ <i>et al.</i> , 1999)
Doadores de sangue (ALT<2U/L)	Campinas, SP	165	3,0	(GONÇALES <i>et al.</i> , 2000)
Doadores de sangue (ALT>2U/L)	Campinas, SP	40	7,5	(GONÇALES <i>et al.</i> , 2000)
Profissionais do sexo	Campinas, SP	21	14,2	(GONÇALES <i>et al.</i> , 2000)
Mulheres em risco de infecção pelo HIV	Campinas, SP	193	18,1	(GONÇALES <i>et al.</i> , 2000)
Profissionais da saúde	Campinas, SP	117	2,6	(GONÇALES <i>et al.</i> , 2000)
Profissionais de limpeza	Campinas, SP	53	13,2	(GONÇALES <i>et al.</i> , 2000)
Doadores de sangue	Rio de Janeiro, RJ	93	4,3	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
Gestantes	Rio de Janeiro, RJ	304	1,0	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
Área rural	Rio de Janeiro, RJ	145	2,1	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
Área urbana	Rio de Janeiro, RJ	260	0	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
HNANBNC	Rio de Janeiro, RJ	1057	2,1	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
Usuários de drogas injetáveis	Rio de Janeiro, RJ	102	11,8	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
Pacientes em hemodiálise	Rio de Janeiro, RJ	65	6,2	(TRINTA <i>et al.</i> , 2001)
Ribeirinhos – Amazônia	Acre e Amazonas	349	4,0	(DE PAULA <i>et al.</i> , 2001)
Doadores de sangue	Manaus, AM	227	0,4	(KIESSLICH; ROCHA JÚNIOR; CRISPIM, 2002)
Pacientes em hemodiálise	Manaus, AM	192	0,5	(KIESSLICH; ROCHA JÚNIOR; CRISPIM, 2002)

População	Região	N	anti-HEV IgG (%)	Referência
Gestantes	Manaus, AM	100	0	(KIESSLICH; ROCHA JÚNIOR; CRISPIM, 2002)
Comunidades baixa renda	Rio de Janeiro, RJ	699	2,4	(SANTOS <i>et al.</i> , 2002)
Crianças (2-9 anos)	Amazônia, MT	487	4,5	(ASSIS <i>et al.</i> , 2002)
HNANBNC	Salvador, BA	12	17	(LYRA <i>et al.</i> , 2005)
Pacientes com Hep A aguda	Salvador, BA	40	38	(LYRA <i>et al.</i> , 2005)
Pacientes com Hep B aguda	Salvador, BA	42	10	(LYRA <i>et al.</i> , 2005)
Manipuladores de carne de porco	Rio de Janeiro, RJ	32	6,3	(VITRAL <i>et al.</i> , 2005)
Doadores de sangue	Londrina, PR	996	2,3	(BORTOLIERO <i>et al.</i> , 2006)
Criadores de porcos	Área rural, MT	310	8,4	(SILVA <i>et al.</i> , 2012)
Doadores de sangue	Cuiabá, MT	101	4	(SILVA <i>et al.</i> , 2012)
Receptores de transplante renal	São Paulo	96	3,1	(PASSOS <i>et al.</i> , 2013)
Catadores de materiais recicláveis	Goiânia, GO	432	5,1	(MARTINS <i>et al.</i> , 2014)
Área rural	Amazônia, AC	388	12,9	(VITRAL <i>et al.</i> , 2014)
Receptores de transplante renal	São Paulo, SP	192	15	(HERING <i>et al.</i> , 2014)
Indivíduos com suspeita de infecção pelo HEV	São Paulo, SP	2271	2,1	(PASSOS-CASTILHO <i>et al.</i> , 2015)
HNANBNC	Goiânia, GO	379	5,3	(RUBIA DE FREITAS <i>et al.</i> , 2016)
Doadores de sangue	Vale do Itajaí, SC	300	10	(PASSOS-CASTILHO <i>et al.</i> , 2016b)
Portadores de esquistossomose	Recife, PE	80	18,8	(PASSOS-CASTILHO <i>et al.</i> , 2016a)
Doadores de sangue	São Paulo, SP	500	9,8	(PASSOS-CASTILHO <i>et al.</i> , 2017)
Área rural	Goiânia, GO	464	3,4	(FREITAS <i>et al.</i> , 2017)
Doadores de sangue	Rio Grande do Sul	780	40,3	(PANDOLFI <i>et al.</i> , 2017)
Pessoas vivendo com HIV/aids	São Paulo, SP	354	10,7	(FERREIRA <i>et al.</i> , 2018)
Pacientes cronicamente infectados por HCV	São Paulo	618	10,2	(BRICKS <i>et al.</i> , 2018)
Receptores de transplante renal	Goiânia, GO	316	2,5	(DE OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2018)
Gestantes	Curitiba, PR	209	19,0	(HARDTKE <i>et al.</i> , 2018)
Mulheres doadoras de sangue	Curitiba, PR	199	26,0	(HARDTKE <i>et al.</i> , 2018)
Afrodescendentes em área rural	Amazônia	535	0,3	(SOUZA <i>et al.</i> , 2018)

População	Região	N	anti-HEV IgG (%)	Referência
Pessoas vivendo com HIV/aids	Pernambuco	366	4,1	(BEZERRA <i>et al.</i> , 2019)
Usuários de crack	Mato Grosso do Sul	698	14,1	(CASTRO <i>et al.</i> , 2019)
Pessoas vivendo com HIV/aids	Rio Grande do Sul	320	6,7	(MOSS DA SILVA <i>et al.</i> , 2019)
Doadores de sangue	Rio Grande do Sul	281	7,1	(MOSS DA SILVA <i>et al.</i> , 2019)
Pacientes com talassemia que receberam múltiplas transfusões	São Paulo	40	20,0	(SLAVOV <i>et al.</i> , 2019)
Pacientes com anemia falciforme que receberam múltiplas transfusões	São Paulo	52	7,7	(SLAVOV <i>et al.</i> , 2019)
Doadores de sangue	São Paulo	91	11,0	(SLAVOV <i>et al.</i> , 2019)
Indivíduos com suspeita de infecção pelo HEV	Amazônia	318	5,9	(SOUZA <i>et al.</i> , 2019)
Pacientes cronicamente infectados por HCV com cirrose	São Paulo	277	13,2	(BRICKS <i>et al.</i> , 2019)
HCV crônicos sem cirrose	São Paulo	338	8,0	(BRICKS <i>et al.</i> , 2019)
Pacientes resistentes à insulina	São Paulo	216	10,2	(BRICKS <i>et al.</i> , 2019)
Pacientes não resistentes à insulina	São Paulo	109	2,8	(BRICKS <i>et al.</i> , 2019)
Áreas urbanas e rurais	São Paulo	248	20,7	(DE ALMEIDA E ARAÚJO <i>et al.</i> , 2020)
População Geral	Caxias do Sul, RS	1000	57,4	(ZORZETTO <i>et al.</i> , 2021)
População Geral	Passo Fundo, RS	1000	65,5	(ZORZETTO <i>et al.</i> , 2021)
População Geral	Santa Maria, RS	1000	55,4	(ZORZETTO <i>et al.</i> , 2021)
Usuários de crack	Pará	437	16,7	(DO NASCIMENTO <i>et al.</i> , 2021)
Pacientes receptores de transplante hepático	São Paulo	294	8,2	(DE MORAES <i>et al.</i> , 2021)
Doadores de sangue	Rio Grande do Sul	80	18,7	(COSTA <i>et al.</i> , 2021)
Usuários de crack	Rio Grande do Sul	80	20,0	(COSTA <i>et al.</i> , 2021)
Comunidades baixa renda	Rio Grande do Sul	80	17,5	(COSTA <i>et al.</i> , 2021)
Pacientes com cirrose	Rio Grande do Sul	80	22,5	(COSTA <i>et al.</i> , 2021)

População	Região	N	anti-HEV IgG (%)	Referência
Transplante hepático	Rio Grande do Sul	80	18,7	(COSTA <i>et al.</i> , 2021)

HNANB: Hepatite aguda não-A, não-B; HNANBNC: Hepatite aguda não-A, não-B, não-C. Fonte: Adaptado de (CASTRO; WEIS-TORRES; MOTTA-CASTRO, 2019).

2.2.5 Aspectos clínicos

O curso da infecção pelo HEV em seres humanos é geralmente benigno. A infecção aguda pelo HEV é comumente assintomática ou levemente sintomática. No entanto, hepatite icterica aguda é observada em até 30% dos pacientes infectados pelo HEV (LHOMME *et al.*, 2020). Os sintomas são semelhantes aos observados entre as hepatites virais e foram descritos anteriormente (ver seção hepatite A). No entanto, a infecção pode ser grave e apresenta elevada taxa de mortalidade em gestantes e em pacientes com doença hepática subjacente, nos quais a doença pode levar ao óbito. Em gestantes a taxa de mortalidade chega a 30% (AGGARWAL; JAMEEL, 2011).

Infecção crônica por HEV, causada pelos genótipos 3 e 4, foi identificada em indivíduos imunocomprometidos como os pacientes submetidos a terapia imunossupressora, transplantados, portadores de doenças hematológicas e HIV soropositivos, os quais progridem rapidamente para doença hepática avançada (GENG *et al.*, 2014; HAFFAR; BAZERBACHI; LAKE, 2015). Em pacientes imunossuprimidos ou portadores de doença hepática subjacente, a infecção pelo HEV pode evoluir para hepatite fulminante ou ainda insuficiência hepática aguda ou crônica. A grande preocupação é a capacidade do HEV, especialmente isolados do genótipo 1, causar hepatite fulminante em mulheres grávidas ocasionando altas taxas de mortalidade, nascimentos prematuros e abortos (MIRAZO *et al.*, 2014a).

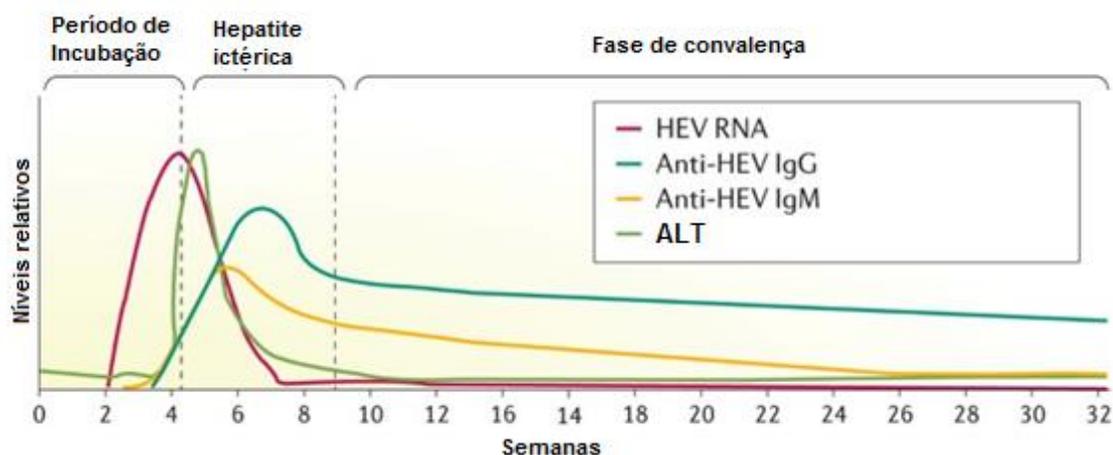
Além disso, manifestações extrahepáticas têm sido relatadas e incluem: distúrbios neurológicos como Guillain-Barré, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, pancreatite aguda, glomerulonefrite, miocardite, tireoidite entre outras (ASLAN; BALABAN, 2020).

2.2.6 Diagnóstico laboratorial

O período de incubação da infecção pelo HEV é geralmente de 2 a 6 semanas. O diagnóstico de infecção aguda é realizado pela detecção do RNA do HEV e/ou anticorpos anti-HEV IgM. A viremia é mais curta do que em outras hepatites virais agudas (ABRAVANEL *et al.*, 2013). O diagnóstico sorológico por meio de ensaios imunoenzimáticos que utilizam os antígenos recombinantes baseia-se na detecção de anti-HEV IgM, o que caracteriza infecção aguda e que antecede o aparecimento de anti-HEV IgG, como em outras infecções virais (Figura 12). Os anticorpos IgM geralmente são detectáveis por um curto período de tempo (3-4 meses), mas às vezes persistem por mais de um ano (HUANG *et al.*, 2010). O período de duração dos anticorpos IgG são longos, detectáveis por vários anos, mas ainda não são bem definidos pela literatura (KAMAR *et al.*, 2017).

Amostras reativas nos testes sorológicos, ou negativas em pacientes imunossuprimidos que necessitam ser testadas, podem ser confirmadas por *immunoblot* recombinante (RIB) ou por biologia molecular por meio de RT-PCR. O RNA do HEV pode ser detectado no sangue após três semanas de exposição, porém a eliminação viral dura aproximadamente 4 – 6 semanas nas fezes (DALTON *et al.*, 2018; ECHEVARRÍA, 2014).

Figura 12 – Curso da infecção pelo HEV.



Fonte: adaptado de (KAMAR *et al.*, 2017)

2.2.7 Tratamento

A hepatite aguda causada pelo HEV é geralmente benigna e autolimitada em pacientes imunocompetentes. No entanto, em pacientes com fatores de mau prognóstico, como os imunodeprimidos ou portadores de doença hepática subjacente, a infecção pelo HEV pode desenvolver a hepatite fulminante ou insuficiência hepática aguda, além de poder evoluir para infecção crônica. Ainda não há drogas específicas aprovadas para o tratamento da hepatite E, mas o uso de ribavirina tem demonstrado produzir uma recuperação completa e evitar a necessidade de transplante de fígado em relatos de casos e pequenas coortes de pacientes (ARENDS *et al.*, 2014).

Uma vez que o tratamento com ribavirina é contraindicado para pacientes gestantes devido ao seu potencial teratogênico, há poucos dados sobre a eficácia e os riscos da ribavirina em pacientes grávidas com hepatite grave, assim como poucos dados sobre o papel do tratamento em gestantes com hepatite E aguda ou durante a infecção neonatal (ASLAN; BALABAN, 2020; MIRAZO *et al.*, 2014b).

2.2.8 Prevenção e controle

Estratégias e medidas preventivas adequadas devem ser executadas a fim de evitar a infecção pelo HEV principalmente em grupos de alto risco como as gestantes, indivíduos imunodeprimidos e receptores de transplantes de órgãos sólidos. O HEV é altamente estável em pH 2 a 9; portanto, a maioria dos tratamentos no processamento de alimentos, que se baseiam na redução do valor do pH, é considerada ineficaz para a inativação do HEV. Medidas preventivas devem ser consideradas para aumentar a segurança alimentar para prevenir a contaminação por HEV em carne usada na produção de salsichas cruas, e aconselha-se os grupos de elevado risco a evitar o consumo de produtos de carne suína crua ou malcozida (WOLFF *et al.*, 2020).

Há várias candidatas para vacina contra hepatite E que têm sido investigadas em ensaios clínicos e demonstraram ser eficazes na fase II/III, porém até o momento a vacina Hecolin® é a única licenciada na China desde 2012 (SHRESTHA *et al.*, 2007; VELAVAN *et al.*, 2021; ZHU *et al.*, 2010).

As proteínas de ORF2 têm sido utilizadas como antígenos em estudos de vacinas, pois os anticorpos contra ORF2 em seres humanos e animais infectados são de longa duração, com efetividade contra os diferentes genótipos de HEV e com capacidade de neutralizar o HEV *in vitro*. Assim, o total ou formas truncadas da proteína de ORF2 expressa em bactérias, insetos, fungos, animais e células vegetais surgiram como potenciais candidatos no desenvolvimento de vacinas contra a hepatite E (KAMILI, 2011).

Uma das vacinas desenvolvidas é formada a partir de uma proteína de 56 kDa truncada de ORF2 de HEV e foi produzida a partir de um baculovírus recombinante que forma partículas semelhantes a vírus (*virus-like*). Esta vacina foi submetida a estudos de eficácia e segurança em humanos. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase II no Nepal e patrocinado pela SmithKline Beecham Biologicals (GlaxoSmithKline: GSK, Brentford, Reino Unido), adultos saudáveis anti-HEV-negativos do exército nepalês foram randomizados para receber três doses de 20 µg de 56 kDa da vacina ou placebo nos tempos 0, 1 e 6 meses, e foram acompanhados por uma média de 804 dias. A vacina foi bem tolerada e altamente imunogênica, com 95,5% dos sujeitos do estudo adquirindo título de anticorpos significativos (IC 95%: 85,6-98,6) (SHRESTHA *et al.*, 2007). Porém, esse estudo teve limitações como: virtualmente todos os sujeitos do estudo eram homens jovens (idade média de 25 anos); o estudo focou nas taxas de doenças clínicas e não na taxa de infecção pelo HEV; títulos de anticorpos anti-HEV diminuíram significativamente até o final do estudo, de modo que, cerca de 44% dos sujeitos apresentaram títulos de anticorpos abaixo do que é considerado proteção. Esta vacina, porém, não chegou ao mercado devido a preocupações a respeito de sua capacidade de gerar lucratividade comercial suficiente (HAFFAR; BAZERBACHI; LAKE, 2015).

A vacina licenciada em 2012 foi desenvolvida por uma empresa chinesa (Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China) e foi nomeada temporariamente por vacina HEV 239. Esta é uma proteína de 26 kDa codificada pela ORF2 do HEV-1, expressa em *Escherichia coli* e apresenta-se como partículas “vírus-like” de 23 nm de diâmetro. O estudo de fase III feito em grande escala, randomizado, duplo-cego, com placebo controlado, recrutou 112.604 homens e mulheres saudáveis, com idades entre 16 e 65 anos em 11 municípios no leste da China. Os indivíduos foram randomizados para receber três injeções intramusculares de 30 µg de HEV 239 nos tempos 0, 1 e 6 meses ou vacina contra a hepatite B como placebo. Foram, então, seguidos por mais de 13 meses após a terceira dose (ZHANG *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2010). A vacina foi bem tolerada e apresentou eficácia de 100% após a segunda e terceira dose (IC 95%: 72,1-100,0). Eventos adversos relacionados com essas vacinas não foram documentados. A predominância de HEV genótipo 4 nesta região demonstrou a eficácia de proteção cruzada da vacina HEV 239, que se baseia no genótipo 1. No entanto, a eficácia desta vacina contra genótipo 3 é ainda desconhecida (ZHANG *et al.*, 2015). Esse estudo não avaliou a segurança da vacina em mulheres grávidas, pessoas com idade inferior a 15 anos ou mais de 65 anos, ou em pacientes com doença hepática crônica. Em dezembro de 2011, China Food & Drug Administration aprovou a vacina HEV239, com nome comercial Hecolin®, para uso em indivíduos com idade superior a 16 anos (RIEDMANN, 2012). A persistência de proteção conferida pela vacina foi estudada (o ensaio foi estendido em longo prazo) e os dados divulgados por Zhang e colaboradores (2015) evidenciaram que a imunização com Hecolin® induziu níveis de anticorpos e proteção contra hepatite E por, pelo menos, 4,5 anos em regiões de endemicidade para os genótipos 1 e 2, porém é menos eficaz contra infecção pelo HEV de outros genótipos (SU *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2015).

Saneamento básico e vacinação são estratégias para as mulheres grávidas em regiões endêmicas e imunossuprimidos, no entanto, mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e segurança das vacinas contra a hepatite E, principalmente entre os grupos de risco (ZHAO *et al.*, 2016).

Atualmente, o número de casos de hepatite E aguda reportados tem superado o de hepatite A em algumas áreas devido a disponibilidade de bons kits diagnósticos de HEV e campanhas de vacinação contra hepatite A (WU *et al.*, 2012). Por não bastar apenas intervenções típicas de saneamento básico para prevenir novas infecções, é necessário o desenvolvimento de uma vacina contra hepatite E que seja segura, eficaz e de fácil acesso (ZHANG *et al.*, 2015).

2.3 Grupos populacionais estudados

Alguns grupos populacionais encontram-se mais expostos ao risco de adquirir doenças infecciosas. Muitos deles apresentam desvantagens no acesso à saúde devido às características econômicas, culturais, étnicas ou comportamentais. Esses indivíduos podem ter problemas de saúde exacerbados devido aos cuidados inadequados a que são submetidos. Além disso, apresentam maior risco de vulnerabilidade às enfermidades, pois o comportamento ou a contingência social os predispõem à frequente exposição aos meios de contágio para doenças infecciosas (SALISBURY-AFSHAR; RICH; ADASHI, 2020; WAISEL, 2013).

As comunidades afrodescendentes rurais ou urbanas e de baixo nível socioeconômico também se encontram em situação de elevada vulnerabilidade para doenças infecciosas. Durante o período de escravidão no Brasil, alguns escravos de origem africana escaparam de minas ou fazendas de ouro para fugir para áreas de refúgio. Os descendentes de escravos fugitivos permaneceram em comunidades distantes dos centros urbanos e localizadas em áreas de difícil acesso, chamadas Quilombos. Essas comunidades muitas vezes carecem de saneamento básico e acesso aos serviços de saúde. A escassez de pesquisas envolvendo comunidades remanescentes de Quilombos na área da saúde e o difícil acesso do poder público a esse grupo populacional ressaltam a necessidade de novos estudos epidemiológicos nessa população (MOTTA-CASTRO *et al.*, 2005).

Os catadores de materiais recicláveis que vivem em condições sociais, culturais e ambientais deficitárias são, frequentemente, expostos a riscos

ocupacionais e comportamentais de adquirir doenças infecciosas. A presença de agentes infecciosos em diversos tipos de resíduos sólidos como lenços de papel, curativos, preservativos, absorventes, papel higiênico, lixo hospitalar, bem como acidentes com cortes e perfurações com vidros, agulhas e seringas contaminadas expõem esses profissionais a um maior risco para aquisição de doenças infecciosas transmitidas por sangue, secreções ou fezes (COELHO *et al.*, 2016).

A população privada de liberdade apresenta elevada vulnerabilidade devido, principalmente, às condições socioeconômicas e aos indicadores de saúde que, associados às precárias condições de confinamento, favorecem o risco de aquisição de inúmeras infecções, incluindo a infecção pelo HIV e pelos vírus que causam hepatites (RAPICETTA *et al.*, 2013). Pessoas que fazem uso de drogas ou moradores de rua estão constantemente representadas em estabelecimentos penais e frequentemente circulam entre esses estabelecimentos e a comunidade. O uso contínuo de drogas e as condições de vida intra- e interinstitucional, muitas vezes superlotadas, instalações de higiene compartilhadas e baixo nível educacional podem aumentar o risco de transmissão de doenças infecciosas entre os privados de liberdade (NELSON *et al.*, 2020). Surtos de doenças infecciosas ocorrem frequentemente em instituições penais e entre usuários de drogas, injetáveis ou não. A transmissão de HAV e HEV entre essas pessoas ocorre por via fecal-oral mas também pode ocorrer por via percutânea entre pessoas que usam drogas injetáveis ou fazem tatuagem artesanal, mesmo que os níveis de RNA no sangue sejam mais baixos do que nas fezes (FOSTER *et al.*, 2018; HUTIN *et al.*, 2000). Além disso, devido a essas condições precárias de confinamento, os privados de liberdade apresentam alta taxa de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Os indivíduos com tuberculose ativa são submetidos a tratamentos que são, na maioria das vezes, hepatotóxicos, o que pode ser agravada em casos de infecção por vírus hepatotrópicos ou levar à hepatite viral crônica (PUGA *et al.*, 2019; UNGO *et al.*, 1998).

Foi observado um risco maior para infecções pelo HAV e HEV em HSH devido à presença de fatores comportamentais de risco, como o contato sexual oral-anal desprotegido, multiplicidade de parceiros sexuais e uso irregular do

preservativo (VAUGHAN *et al.*, 2014). Surto de hepatite A têm sido relatados nesse grupo populacional em muitos países, inclusive no Brasil onde houve um aumento de 14 vezes na taxa de incidência em 2017 na cidade de São Paulo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; REGAN *et al.*, 2016).

Pessoas com doença hepática crônica, como os pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) têm risco aumentado de hepatite fulminante quando ocorre infecção por HAV ou HEV. A taxa de hospitalização dos infectados por HAV é maior entre os pacientes que apresentam alguma infecção hepática crônica e a taxa de mortalidade entre os infectados por HEV é maior entre pessoas com doença hepática adjacente (COLLIER; TONG; XU, 2015; SHERMAN *et al.*, 2021).

Hepatites virais em pessoas com infecção pelo HIV tendem a ser prolongadas e podem aumentar a replicação do HIV e, conseqüentemente, o potencial de transmissão do HIV e dos vírus hepatotrópicos. Além disso, múltiplos estudos revelam que as hepatopatias têm se tornado importante causa de hospitalização e óbito entre os indivíduos HIV soropositivos. Os indicadores demonstram uma progressão mais rápida da doença hepática em indivíduos infectados pelo HIV, aumentando o risco de conseqüências hepáticas graves (GALLEGO *et al.*, 2011; LIN *et al.*, 2017; PUOTI *et al.*, 2012).

Além disso, atualmente, o Brasil abriga cerca de 1,5 milhão de imigrantes japoneses e seus descendentes. Os imigrantes são, historicamente, considerados em situação de vulnerabilidades para essas infecções, ponderando as diferentes características da população migrante e nativa, e dos próprios sistemas de saúde vigentes nos países. Muitos imigrantes são afetados negativamente pela experiência migratória, outros enfrentam restrições no acesso aos serviços de saúde, saneamento e informação (GUERRA, 2017). Além desses fatores de vulnerabilidade, a culinária japonesa inclui o consumo frequente de alimentos crus, como peixes e outros frutos do mar. Acredita-se que essa seja uma importante via de infecção pelo HEV.

Os estudos epidemiológicos constituem importantes instrumentos para o conhecimento de agravos em diferentes grupos populacionais. Podem fornecer informações sobre a participação de populações em situação de vulnerabilidade

na epidemiologia dessas infecções, subsidiar ações de vigilância epidemiológica, práticas públicas de prevenção e controle, bem como identificar indivíduos suscetíveis às infecções imunopreveníveis, visando a interrupção da transmissão dessas infecções. O cotidiano dos indivíduos dessas populações ainda é pouco conhecido pela saúde pública no Brasil e ações ou políticas de saúde direcionadas para a proteção e cuidado desses indivíduos são fundamentais para o controle e prevenção de doenças infecciosas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Caracterizar os aspectos soroepidemiológicos e moleculares das infecções causadas pelos vírus das hepatites A e E em diferentes grupos populacionais nos estados de São Paulo e Mato Grosso do Sul.

3.2 Objetivos Específicos

- a)** Estimar a prevalência das infecções causadas por HAV e HEV em doadores de sangue (BD), afrodescendentes remanescentes de quilombos (AFD), catadores de materiais recicláveis (PC), homens que fazem sexo com homens (HSHMS), mulheres trans (TW), população privada de liberdade (PPL), população privada de liberdade com tuberculose ativa (PTB), pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e pacientes com hepatite C crônica (PHCV) em Mato Grosso do Sul;
- b)** Estimar a prevalência das infecções causadas por HAV e HEV em imigrantes japoneses e seus descendentes de Mato Grosso do Sul (JMS) e da região metropolitana de São Paulo (JSP);
- c)** Verificar a situação de suscetibilidade à infecção pelo HAV nos grupos populacionais estudados;
- d)** Investigar os fatores associados às infecções pelo HAV e HEV nas populações estudadas;
- e)** Identificar os principais genótipos/subtipos de HAV e HEV circulantes nessas populações;
- f)** Estimar a sororreversão e incidência da infecção pelo HEV entre os privados de liberdade em Mato Grosso do Sul;

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo e abrangência

Utilizando banco de dados e amostras de biorrepositório, dois tipos de estudos foram conduzidos. Primeiramente foi realizada uma pesquisa observacional, de corte transversal, de abordagem quantitativa com análises laboratoriais e com o intuito de caracterizar os aspectos soroepidemiológicos e moleculares das infecções causadas por HAV e HEV em diferentes grupos populacionais nos estados de Mato Grosso do Sul e São Paulo. Em seguida, banco de dados e amostras de biorrepositório foram utilizados para a realização de um estudo de coorte na população privada de liberdade para estimar a sororreversão e a taxa de incidência da infecção causada pelo HEV.

4.2 Grupos populacionais estudados

Os participantes foram recrutados (amostra por conveniência) entre 2009 e 2017 durante a realização de projetos de pesquisa voltados à epidemiologia das infecções sexualmente transmitidas com ênfase nos agentes hepatotrópicos. Após terem sido informados em detalhes sobre os objetivos dos respectivos projetos e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os participantes foram entrevistados face a face utilizando questionários padronizados e tiveram suas amostras de sangue coletadas. As amostras foram processadas, distribuídas em alíquotas, congeladas e mantidas no laboratório de Imunologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Para este estudo foram selecionadas as amostras que apresentavam quantidade suficiente para a realização dos testes propostos. Neste trabalho, foram incluídas amostras de doadores de sangue e mais 11 coleções de amostras de soro de diferentes grupos populacionais para estimar a prevalência da exposição aos vírus das hepatites A e E. Todos os grupos estudados serão descritos a seguir:

4.2.1 *Doadores de sangue em Mato Grosso do Sul (BD)*

Entre abril e novembro de 2011, foram recrutados consecutivamente 430 indivíduos doadores de sangue no Instituto de Hemoterapia do estado de Mato Grosso do Sul “José Scaff” – Hemosul em Campo Grande, capital do MS. Após randomização, foram incluídas 250 amostras de soro no presente trabalho. Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados no estudo de França e colaboradores (FRANÇA *et al.*, 2013).

4.2.2 *Comunidades Afrodescendentes em Mato Grosso do Sul (AFD)*

Entre outubro de 2015 e julho de 2016, foram recrutados 331 indivíduos em duas comunidades remanescentes de quilombos nas cidades de Campo Grande, MS (comunidade urbana São Benedito) e Jaraguari, MS (comunidade rural Furnas dos Dionísios), no Mato Grosso do Sul. Neste trabalho foram incluídas 299 amostras de soro. Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados no artigo publicado em 2020 por Lima e colaboradores (LIMA *et al.*, 2020).

4.2.3 *Catadores de materiais recicláveis em Mato Grosso do Sul (PC)*

Entre abril de 2014 e julho de 2016, consentiram em participar do estudo 278 indivíduos de seis cooperativas de reciclagem e no aterro sanitário (“lixão”) em Campo Grande, MS. No presente estudo foram incluídas 278 amostras de soro coletadas. Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados no artigo publicado em 2020 por Weis-Torres e colaboradores (WEIS-TORRES *et al.*, 2020).

4.2.4 *Privados de liberdade em Mato Grosso do Sul (PPL)*

Entre dezembro de 2013 e janeiro de 2014, foram recrutados 3.369 indivíduos em 12 instituições penais no Mato Grosso do Sul (Figura 13). Para condução do estudo de soroprevalência da infecção pelo HEV, 700 amostras de soro foram randomizadas e incluídas no presente estudo. Após 12 meses da coleta de dados e amostras do primeiro estudo, novos dados e amostras foram coletadas para a condução do estudo de coorte. Amostras deste estudo também

foram randomizadas com o objetivo de estimar a incidência e sororreversão da infecção pelo HEV na população privada de liberdade de MS. Para o estudo de coorte, os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) não ter saído das prisões (por qualquer motivo) durante o período de 12 meses; (b) aceitar ser entrevistado sobre fatores de risco pré-definidos; (c) ser suscetível à infecção pelo HEV (anti-HEV negativo). Soroconversão é definida pela positividade ao anti-HEV (IgG e/ou IgM) durante o período de acompanhamento dos participantes (12 meses) com sorologia negativa no primeiro estudo de soroprevalência. Sororreversão é definida como ausência de anticorpos anti-HEV (IgG e/ou IgM) 12 meses depois da condução do primeiro estudo de soroprevalência nos participantes que apresentaram positividade para anti-HEV (IgG e/ou IgM).

Figura 13 – Localização geográfica dos estabelecimentos penais incluídos neste estudo.



Abreviações: CRAL: Centro de Triagem Anísio Lima; EPC: Estabelecimento Penal de Corumbá; EPFCAJG: Estabelecimento Penal Feminino Carlos Alberto Jonas Giordano; EPFIZ: Estabelecimento Penal Feminino Irmã Zorzi; EPFPP: Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã; EPFTL: Estabelecimento Penal Feminino de Três Lagoas; EPJFC: Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho; EPRB: Estabelecimento Penal Ricardo Brandão; IPCG Instituto Penal de Campo Grande; PHAC: Penitenciária Harry Amorim Costa; PTCG: Presídio de Trânsito de Campo Grande; PTL: Penitenciária de Três Lagoas. Fonte: adaptado de (PUGA *et al.*, 2017)

As amostras dessa população não foram testadas para detecção dos marcadores anti-HAV visto que esses dados já foram publicados por Lisie Castro em 2019 (88,1%; IC95%: 85,5 - 90,7) (Tese de Doutorado/UFMS/2019, Hepatite A: Aspectos epidemiológicos e moleculares em populações em situação de elevada vulnerabilidade). Mais detalhes sobre essa população também podem ser encontrados nos estudos publicados por Puga e colaboradores (PUGA *et al.*, 2017) e Rezende e colaboradores (REZENDE *et al.*, 2020).

4.2.5 Privados de liberdade com tuberculose ativa em Mato Grosso do Sul (PTB)

Entre maio de 2014 e março de 2017, foram recrutados 279 indivíduos com tuberculose ativa confirmados (baciloscopia positiva e/ou cultura para *Mycobacterium tuberculosis*) em duas instituições penais fechadas em Campo Grande, MS: Instituto Penal de Campo Grande (IPCG) e Estabelecimento Penal Jair Ferreira de Carvalho (EPJFC). No presente estudo foram incluídas 264 amostras de soro. Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados no estudo de Puga e colaboradores (PUGA *et al.*, 2019).

4.2.6 Homens que fazem sexo com homens (HSHMS) e mulheres trans (TW) em Mato Grosso do Sul:

Entre novembro de 2011 e setembro de 2013, foram recrutados 430 indivíduos em Campo Grande, MS. Os indivíduos eram elegíveis para participar do estudo se fossem do sexo masculino, maiores de 18 anos, auto relatar ter feito sexo com outros homens nos últimos 12 meses e serem capazes de fornecer consentimento informado por escrito. Os participantes foram classificados em dois grupos (HSHMS e TW) de acordo com a autodesignação declarada durante a entrevista. TW foi definido como o grupo de indivíduos que nasceram do sexo masculino, mas que se identificam como mulher (mulher trans). No presente estudo foram incluídas 404 amostras de soro, sendo 269 de HSH (HSHMS) (66,6%) e 135 mulheres trans (TW) (33,4%). As amostras dessa população não foram testadas para os marcadores anti-HAV, pois esses dados já foram publicados por Castro e colaboradores em 2021 (69,7%; IC 95%: 65,3-74,0). Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados nos estudo

de Fernandes e colaboradores (FERNANDES *et al.*, 2015) e de Castro e colaboradores (CASTRO *et al.*, 2021).

4.2.7 Pacientes com hepatite C crônica em Mato Grosso do Sul (PHCV):

Entre março de 2015 a setembro de 2017, 172 indivíduos cronicamente infectados por HCV foram recrutados no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HUMAP/UFMS). No presente estudo foram incluídas 162 amostras de soro.

4.2.8 Pessoas vivendo com HIV em Mato Grosso do Sul (PVHA)

Entre novembro de 2009 e julho de 2011, foram recrutados 848 indivíduos HIV infectados no Hospital Universitário Esterina Corsini da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU/UFMS) e no Centro de Referência de Doenças Infecciosas e Parasitárias (CEDIP) de Campo Grande, MS. Após randomização, no presente estudo foram incluídas 500 amostras de soro. Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados nos estudos de Freitas e colaboradores (FREITAS *et al.*, 2014b, 2014a).

4.2.9 Imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul (JMS):

Entre abril de 2012 e outubro de 2013 foram recrutados 219 indivíduos de aproximadamente 70 famílias de imigrantes japoneses e seus descendentes na cidade de Campo Grande, MS. No presente estudo foram incluídas 218 amostras de soro. Mais detalhes sobre essa população podem ser encontrados nos estudos de Bandeira e colaboradores (BANDEIRA *et al.*, 2015, 2018).

4.2.10 Imigrantes japoneses e seus descendentes em São Paulo (JSP):

Entre julho e dezembro de 2017 foram recrutados 2.139 indivíduos em cinco associações japonesas nomeadas de A a E na região metropolitana de São Paulo, SP sendo quatro delas localizadas em diferentes bairros da cidade de São Paulo e uma localizada em Santo André, SP. Após randomização, 1.526 amostras de soro foram incluídas no presente estudo. Mais detalhes sobre essa

população podem ser encontrados no estudo de Bandeira e colaboradores (BANDEIRA *et al.*, 2021).

4.3 Testes laboratoriais

As amostras de doadores de sangue incluídas neste projeto foram transportadas para o Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/SP) e as demais amostras foram enviadas para a *Division of Viral Hepatitis (DVH)* do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em Atlanta nos Estados Unidos (Tabela 1), respeitando a legislação vigente do Brasil e dos Estados Unidos. As amostras foram então testadas para pesquisa de marcadores sorológicos de infecção pelo HAV (anti-HAV total e IgM) e pelo HEV (Anti-HEV IgG e IgM). A detecção dos marcadores anti-HAV foi realizada por meio de plataforma automatizada usando ensaio imunoquimioluminescente (VITROS Eci; Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY) conforme instruções do fabricante. A detecção dos marcadores anti-HEV foi realizada por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando WANTAI HEV ELISA kit (Wantai Beijing, China) conforme instruções do fabricante.

Tabela 1 – Descrição das populações estudadas, estados em que as mostras foram coletadas, período das coletas de dados e local onde as amostras foram testadas.

Grupo populacional estudado	Estado	Período de coleta	Local das análises laboratoriais
Doadores de sangue (BD)	MS	2011	UNIFESP/SP
Afrodescendentes (AFD)	MS	2015 – 2016	CDC/Atlanta
Catadores de materiais recicláveis (PC)	MS	2014 – 2016	CDC/Atlanta
População privada de liberdade ^a (PPL)	MS	2013 – 2014	CDC/Atlanta
População privada de liberdade ^b (PPL)	MS	2014 – 2015	CDC/Atlanta
Privados de liberdade com tuberculose ativa (PTB)	MS	2014 – 2017	CDC/Atlanta
Homens que fazem sexo com homens (HSHMS)	MS	2011 – 2013	CDC/Atlanta
Mulheres trans (TW)	MS	2011 – 2013	CDC/Atlanta
Pacientes com hepatite C crônica (PHCV)	MS	2015 – 2017	CDC/Atlanta
Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)	MS	2009 – 2011	CDC/Atlanta

Imigrantes e descendentes Japoneses (JMS)	MS	2012 – 2013	CDC/Atlanta
Imigrantes e descendentes Japoneses (JSP)	SP	2017	CDC/Atlanta

Estudo transversal^a; Estudo de coorte^b; MS: Mato Grosso do Sul; SP: São Paulo

Todas as amostras positivas para o marcador anti-HEV IgM e todas as amostras da população AFD foram submetidas aos testes moleculares. O RNA foi extraído a partir de 200 µL de soro utilizando o kit Total Nucleic Acid Isolation (Roche Applied Science) e o equipamento MagNA Pure LC 2.0 (Roche Applied Science) segundo as instruções do fabricante, com volume final de 50 µL após eluição. Após extração do RNA viral, as amostras foram testadas para pesquisa de HEV RNA por RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) utilizando o kit Qiagen One-Step RT-PCR (Qiagen) e o equipamento LightCycler 480 II (Roche Applied Science). A ciclagem utilizada para a transcrição reversa e amplificação da região ORF3 do HEV (posição 5261 - 5330) foi: 50°C – 40 minutos; 95°C – 15 minutos e 45 ciclos de 95°C – 30 segundos; 55°C – 30 segundos; 72°C – 60 segundos). Foram utilizados 600 nM dos primers HEV-F (GGTGGTTTCTGGGGTGAC) e HEV-R (AGGGGTTGGTTGGATGAA) e 200 nM da probe HEV-LNA-P (FAM-TGATT+C+T+CAGCCCTT+CG-IABkFQ) em reação de 25 µL (JOTHIKUMAR *et al.*, 2006; KODANI *et al.*, 2014; PAULY; KAMILI; HAYDEN, 2019).

4.4 Análise estatística

Os dados foram analisados no programa STATA versão 13 (StataCorp LP, College Station, USA). Os testes estatísticos χ^2 , χ^2 para tendência, exato de Fisher e t de Student foram usados quando apropriados. As prevalências das infecções estudadas foram calculadas com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para identificação dos fatores associados às infecções pelo HEV (anti-HEV IgG e/ou IgM positivos) e HAV (anti-HAV total e/ou IgM positivos), análises bivariadas e regressão logística múltipla foram conduzidas. O *odds ratio* (OR) foi utilizado para medida de associação entre os fatores de exposição e o desfecho. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise de dois fatores foram submetidas à análise de regressão logística múltipla. Foram considerados

significantes os fatores com valor de $p < 0,05$. Suscetibilidade à infecção pelo HAV é definida pela ausência de marcadores anti-HAV e foi calculada com a subtração da prevalência de anti-HAV total.

4.5 Aspectos éticos

A realização desta pesquisa respeitou os aspectos éticos preconizados pela Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde referente à pesquisa com seres humanos. O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Seres Humanos da UFMS sob CAAE número 28377719.3.0000.0021 e parecer de números 4.002.238 (01/05/2020) e 4.410.223 (19/11/2020).

5 RESULTADOS

Foram incluídas neste estudo as amostras de 4.601 participantes, sendo 3.075 (66,8%) provenientes do estado de Mato Grosso do Sul e 1.526 (33,2%) de São Paulo. Para fins estatísticos, os dados foram analisados de acordo com as infecções, grupos populacionais estudados e estado em que as amostras foram coletadas.

5.1 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite A nos grupos populacionais estudados

Neste estudo foi encontrada uma prevalência de 78,6% (95% IC: 77,1 – 79,9) para o marcador anti-HAV total entre os grupos populacionais estudados (n=3.243). A menor prevalência encontrada foi nas comunidades de Afrodescendentes (66,9%) e a maior foi entre os catadores de materiais recicláveis (96,4%). Tendo como referência a menor prevalência encontrada (AFD; 66,9%), existiu diferenças significativas ($p < 0,05$) quando a prevalência na população AFD foi comparada com cada uma das outras populações estudadas, exceto JSP (Tabela 2).

As amostras de doadores de sangue não puderam ser enviadas ao CDC para serem testadas para detecção de marcadores anti-HAV devido ao volume insuficiente das amostras. As amostras de privados de liberdade (PPL), homens que fazem sexo com homens (HSHMS) e mulheres trans (TW) também não foram testadas para detecção de anticorpos anti-HAV uma vez que os dados já foram publicados (CASTRO *et al.*, 2021).

Tabela 2 – Descrição das prevalências dos marcadores anti-HAV (total e IgM) em grupos populacionais estudados em Mato Grosso do Sul e São Paulo, 2009 – 2017.

Grupo populacional	Total (n)	anti-HAV total (n)	anti-HAV IgM (n)	Prevalência anti-HAV total (%)	IC 95%	OR	p
AFD	299	200	0	66,9	61,3 - 72,0	1	
JSP	1.526	1.060	1	69,5	67,1 - 71,7	1,12	0,379
JMS	218	172	NT	78,9	72,9 - 83,8	1,85	0,003
PTB	264	225	NT	85,2	80,4 - 89,0	2,86	0,000
PHCV	162	152	NT	93,8	88,8 - 96,7	7,52	0,000
PVHA	496	471	NT	95,0	92,6 - 96,6	9,33	0,000
PC	278	268	0	96,4	93,4 - 98,1	13,27	0,000
Total	3.243	2.548	1	78,6	77,1 – 79,9		

Abreviações: AFD: comunidades afrodescendentes; JSP: imigrantes japoneses e seus descendentes de São Paulo; JMS: imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul; PTB: privados de liberdade com tuberculose ativa; PHCV: pacientes com hepatite C crônica; PVHA: pessoas vivendo com HIV; PC: catadores de materiais recicláveis.

5.2 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite E nos grupos populacionais estudados

Para os marcadores de exposição ao HEV foram testadas as amostras de 4.601 indivíduos. A prevalência encontrada foi de 9,8% (95% IC: 9,0 – 10,7) (Tabela 3). A menor prevalência foi encontrada na população de imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul (6,0%) e a maior foi encontrada entre os catadores de materiais recicláveis (14,8%). Tendo como referência a população de doadores de sangue (BD), por ter características de população geral, a prevalência de exposição ao HEV apresentou diferença estatística quando comparada com as populações de catadores de materiais recicláveis (OR 2,53; $p = 0,003$), privados de liberdade (OR 2,49; $p = 0,001$) e privados de liberdade com tuberculose ativa (OR 2,16; $p = 0,015$), as quais apresentaram as maiores prevalências de anti-HEV encontradas neste estudo.

Tabela 3 – Descrição das prevalências de exposição ao HEV (anti-HEV IgG e IgM) em grupos populacionais estudados em Mato Grosso do Sul e São Paulo, 2009 – 2017.

Grupo populacional	Total (n)	Anti-HEV IgM (%)	Prevalência de exposição ao HEV (%)*	IC 95%	OR	p
BD	250	0 (0,0)	16 (6,4)	3,9 - 10,2	1	
JMS	218	1 (0,5)	13 (6,0)	3,5 - 10,2	0,93	0,845
AFD	299	7 (2,3)	20 (6,7)	4,3 - 10,2	1,05	0,892
PHCV	162	0 (0,0)	12 (7,4)	4,2 - 12,7	1,17	0,692
TW	135	0 (0,0)	11 (8,1)	4,5 - 14,2	1,3	0,523
HSHMS	269	4 (1,5)	22 (8,2)	5,4 - 12,1	1,3	0,438
JSP	1.526	16 (1,0)	135 (8,9)	7,5 - 10,4	1,41	0,201
PVHA	500	4 (0,8)	47 (9,4)	7,1 - 12,3	1,52	0,165
PTB	264	4 (1,5)	34 (12,9)	9,3 - 17,5	2,16	0,015
PPL	700	10 (1,4)	102 (14,6)	12,1 - 17,4	2,49	0,001
PC	278	4 (1,4)	41 (14,8)	11,2 - 19,5	2,53	0,003
Total	4.601	50 (1,1)	453 (9,8)	9,0 - 10,7		

Abreviações: BD: doadores de sangue; JMS: imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul; AFD: comunidades afrodescendentes; PHCV: pacientes com hepatite C crônica; TW: mulheres trans; HSHMS: homens que fazem sexo com homens; JSP: imigrantes japoneses e seus descendentes de São Paulo; PVHA: pessoas vivendo com HIV; PTB: privados de liberdade com tuberculose ativa; PPL: privados de liberdade; PC: catadores de materiais recicláveis. *exposição ao HEV é definida pela presença do marcado anti-HEV IgG e/ou IgM.

5.3 Infecção pelos vírus das hepatites A e E de acordo com as populações estudadas

5.3.1 Comunidades Afrodescendentes em Mato Grosso do Sul (AFD)

O total de 299 amostras foi incluído neste estudo, sendo 118 amostras (39,5%) provenientes de participantes da comunidade de São Benedito (urbana e localizada no município de Campo Grande, MS) e 181 amostras (60,5%) provenientes de participantes da comunidade de Furnas dos Dionísios (rural, localizada próxima ao município de Jaraguari, MS). Os participantes tinham entre 2 e 83 anos de idade (mediana 32 anos) e a maioria era composta por mulheres (59,5%).

A prevalência de anti-HAV total foi de 66,9% (95% IC: 61,3 – 72,0), variando de 60,2% (95% IC: 52,8 – 67,1) em Furnas dos Dionísios a 77,2% (95% IC: 68,5 – 83,9) em São Benedito. Nenhuma das amostras foi positiva para anti-HAV IgM. Morar na comunidade São Benedito ($p = 0,003$), ter mais de 30 anos ($p = 0,000$), ter parceiro fixo ($p = 0,000$), ter feito cirurgia ($p = 0,000$), uso de álcool ($p = 0,000$), tabaco ($p = 0,001$), uso irregular de preservativo ($p = 0,000$), acesso à água tratada ($p = 0,04$) e esgoto ($p = 0,036$) apresentaram associação estatística à presença do marcador anti-HAV total na análise univariada. Após análise de regressão múltipla, permaneceram associados à presença de anti-HAV total: ter mais de 30 anos de idade ($p = 0,000$) e o uso irregular do preservativo ($p = 0,022$) (Tabela 4). Conforme demonstrado no gráfico 1, a prevalência de anti-HAV total aumentou de acordo com a idade e os indivíduos com menos de 21 anos de idade são os mais suscetíveis à infecção pelo HAV.

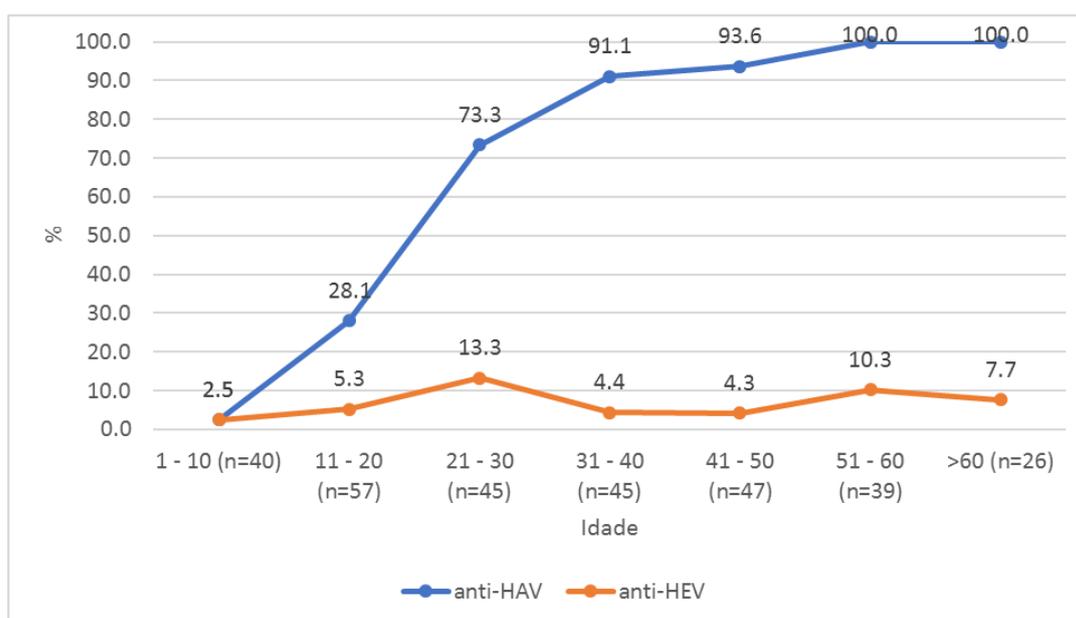


Gráfico 1 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos para hepatites A e E de acordo com idade (em anos) entre os moradores de duas comunidades de afrodescendentes no Mato Grosso do Sul (n = 299), 2015 – 2016.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 6,7% (95 % IC: 4,3 – 10,2). Sete amostras (2,3%) foram positivas para o marcador anti-HEV IgM, das quais

3 eram também positivas para anti-HEV IgG. Na análise univariada a exposição ao HEV foi associada ao uso de tabaco ($p = 0,043$), tatuagem ($p = 0,017$) e se declarar pardo ou branco ($p = 0,026$), porém nenhuma dessas variáveis permaneceu associada à exposição ao HEV após análise de regressão múltipla (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HAV (IgG e/ou IgM) e anti-HEV (igG e/ou IgM) entre os moradores de duas comunidades de afrodescendentes em Mato Grosso do Sul (AFD) (n=299), 2015 - 2016.

Variável	Total (n)*	Anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	Anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Comunidade													
Furnas dos Dionísios	181	109	60,2	1				14	7,7	1			
São Benedito	118	91	77,1	2,23	0,003	1,38	0,450	6	5,1	0,64	0,373	-	
Sexo													
Feminino	178	116	65,2	1				9	5,1	1			
Masculino	121	84	69,4	1,21	0,443	-	-	11	9,1	1,87	0,176		
Idade													
Até 30	142	50	35,2	1				10	7,0	1			
>30	157	150	95,9	39,42	0,000	11,69	0,000	10	6,4	0,9	0,816		
Parceiro fixo													
Não	167	85	50,9	1				8	4,8	1			
Sim	131	114	87,0	6,47	0,000	1,55	0,375	12	9,2	2,00	0,141		
Raça													
Preto	249	167	67,1	1				13	5,2	1			
Pardo ou branco	49	33	67,3	1,01	0,97			7	14,3	3,02	0,026	2,72	0,051
Nível educacional (anos)													
>9	74	56	75,6	1				5	7,8	1			
≤9	225	144	64	0,57	0,066	0,73	0,534	15	6,7	0,99	0,979		
Cirurgia													
Não	177	93	52,5	1				11	6,2				
Sim	122	107	87,7	6,44	0,000	1,46	0,450	9	7,4	1,2	0,693		
Tatuagem													
Não	279	186	66,7	1				16	5,73	1			

Variável	Total (n)*	Anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	Anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Sim	19	13	68,4	1,08	0,875			4	21,05	4,4	0,017	2,91	0,098
Compartilhar objeto perfuro cortante													
Não	174	115	66,1	1				10	5,75	1			
Sim	114	83	72,8	1,37	0,230			10	8,77	1,6	0,327		
Contato com sangue													
Não	271	184	67,9	1				17	6,27	1			
Sim	17	14	82,3	2,21	0,223			3	17,65	3,2	0,089		
Drogas não injetáveis													
Não	290	193	66,5	1				18	6,21	1			
Sim	9	7	77,8	1,75	0,486			2	22,22	4,3	0,081		
Álcool													
Não	176	98	55,7	1				11	6,25	1			
Sim	122	102	83,6	4,06	0,000	1,83	0,224	9	7,38	1,2	0,703		
Tabaco													
Não	254	158	62,2	1				14	5,51	1			
Sim	42	40	95,2	12,15	0,001	2,9	0,212	16	14,29	2,9	0,043	2,45	0,096
Uso irregular da camisinha													
Não	40	26	65	1				5	12,5	1			
Sim	180	161	89,4	4,56	0,000	3,3	0,022	13	7,22	0,5	0,277		
Infecções sexualmente transmissíveis													
Não	194	160	82,5					16	8,25	1			
Sim	21	21	100	-	-			1	4,76	0,6	0,579		
Água tratada													
Não	159	98	61,6	1				12	7,55	1			
Sim	140	102	72,86	1,7	0,04	0,84	0,802	8	5,7	0,74	0,528		
Esgoto													

Variável	Total (n)*	Anti-HAV (n)	%	OR	<i>p</i>	OR ajustado	<i>p</i>	Anti-HEV (n)	%	OR	<i>p</i>	OR ajustado	<i>p</i>
Não	212	134	63,21	1				16	7,5	1			
Sim	87	66	75,86	1,8	0,036	1,75	0,306	4	4,6	0,59	0,359		

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.2 Catadores de materiais recicláveis em Mato Grosso do Sul (PC)

Um total de 278 amostras foram incluídas neste estudo. Os participantes tinham entre 18 e 70 anos de idade (mediana: 33), a distribuição entre homens e mulheres foi igual (50%), a maioria trabalhava coletando materiais recicláveis descartados no lixão (59,7%) e não tinha acesso à rede de esgoto (77,7%).

A prevalência do marcador anti-HAV total foi de 96,4% (95% IC: 93,4 – 98,1). Uma amostra apresentou resultado indeterminado para o marcador anti-HAV IgM. Ter mais de 30 anos ($p = 0,016$), trabalhar no lixão ($p = 0,012$), ter baixo nível educacional ($p = 0,001$), trabalhar há mais de um ano como catador de material reciclável ($p = 0,003$) e não ter acesso à rede de esgoto ($p = 0,044$) apresentaram associação estatística à prevalência de anti-HAV total na análise univariada. Após análise de regressão múltipla permaneceram associados à presença de anti-HAV total: trabalhar no lixão ($p = 0,024$), ser do sexo feminino ($p = 0,035$) e ter baixa escolaridade ($p = 0,019$). Todos os que declararam ter tido contato homossexual (13/13), ter usado droga injetável (3/3) e ter trocado sexo por dinheiro (23/23) foram positivos para o marcador anti-HAV total, mas não foi possível realizar análise estatística por não apresentar valor válido para os casos negativos (Tabela 5). Conforme demonstrado no gráfico 2, todos os indivíduos com mais de 40 anos apresentaram marcador anti-HAV total.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 14,8% (95 % IC: 11,2 – 19,5). 4 amostras foram anti-HEV IgM positivas, das quais 2 também eram anti-HEV IgG positiva. Não ter nascido em MS foi associado ao risco de exposição ao HEV após análise de regressão univariada e múltipla ($p = 0,031$ e $p = 0,039$, respectivamente) (Tabela 5). Das 16 amostras positivas entre os que nasceram em outro estado do Brasil, cinco eram de participantes nascidos Paraná e cinco em São Paulo.

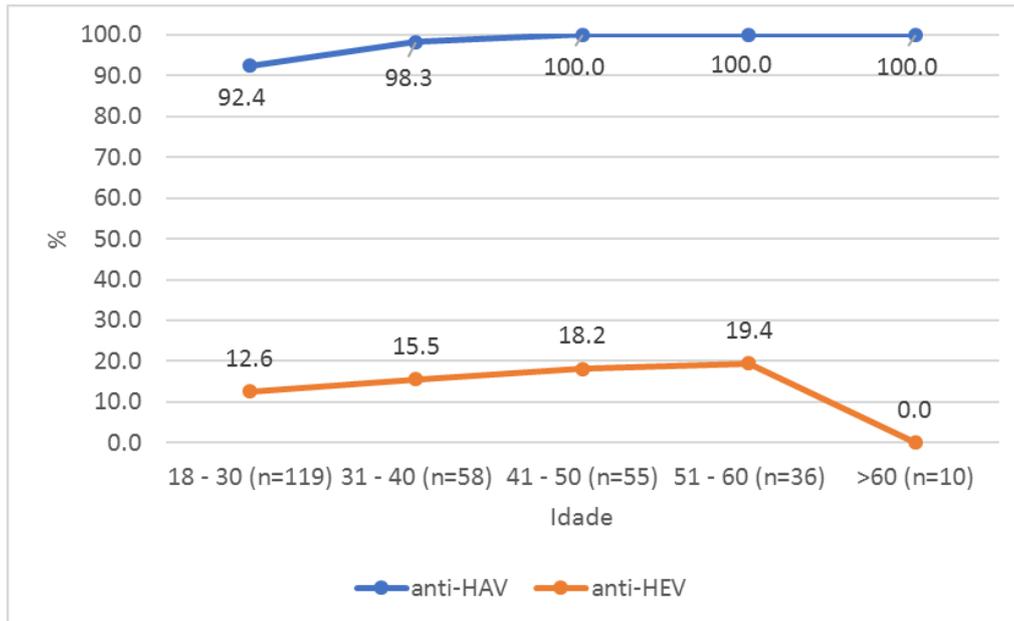


Gráfico 2 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos para hepatites A e E de acordo com idade (em anos) entre catadores de materiais recicláveis em Campo Grande, MS (n = 278), 2014 - 2016.

Tabela 5 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HAV (IgG e/ou IgM) e anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre catadores de materiais recicláveis em Mato Grosso do Sul (PC) (n=278), 2014 – 2016.

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Lugar de recrutamento													
Cooperativas	112	103	91,96	1				14	12,5	1			
Aterro sanitário	166	165	99,4	14,42	0,012	15,87	0,024	27	16,27	1,35	0,386		
Sexo													
Feminino	139	137	98,56	1				17	12,23	1			
Masculino	139	131	94,24	0,24	0,074	0,15	0,035	24	17,27	1,5	0,238		
Idade (anos)													
Até 30	119	110	92,44	1				15	12,61	1			
>30	159	158	99,37	12,93	0,016	9,00	0,063	26	16,35	1,36	0,384		
Parceiro fixo													
Não	80	75	93,75	1				8	10,00	1			
Sim	198	193	97,47	2,57	0,144	2,23	0,420	33	16,67	1,8	0,16	1,84	0,148
Nasceu em outro estado													
Não	207	198	95,65	1				25	12,08	1			
Sim	70	69	98,57	3,13	0,282			16	22,86	2,16	0,031	2,1	0,039
Nível educacional (anos)													
>9	55	48	87,27	1				7	12,73	1			
≤9	223	220	98,65	10,69	0,001	6,96	0,019	34	15,25	1,23	0,637		
Trabalha como catador há mais de um ano													
Não	37	32	86,49	1				4	10,81	1			
Sim	238	233	97,9	7,28	0,003	1,04	0,970	36	15,13	1,47	0,491		
Tatuagem													
Não	164	159	96,95	1				28	17,07	1			

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Sim	114	109	95,61	0,68	0,558			13	11,4	0,63	0,192	0,67	0,265
Compartilhamento objetos perfuro cortantes													
Não	148	141	95,27	1				25	16,89	1			
Sim	130	127	97,69	2,1	0,289			16	12,31	0,69	0,284		
Uso irregular de preservativo													
Não	67	63	94,03	1				8	11,94	1			
Sim	209	204	97,61	2,59	0,165	1,16	0,864	32	15,31	1,33	0,496		
Contato homossexual													
Não	265	255	96,23					40	15,09				
Sim	13	13	100,00	-	-			1	7,69	0,47	0,473		
Droga não injetável													
Não	209	203	97,13	1				30	14,35	1			
Sim	69	65	94,2	0,48	0,267			11	15,94	1,13	0,747		
Droga injetável													
Não	272	263	96,69					39	14,34	1			
Sim	3	3	100,00	-	-			1	33,33	2,99	0,376		
Infecções sexualmente transmissíveis													
Não	246	238	96,75	1				36	14,63	1			
Sim	31	29	93,55	0,49	0,378			5	16,13	1,12	0,825		
Trocou sexo por dinheiro													
Não	255	245	96,08					38	14,9	1			
Sim	23	23	100,00	-	-			3	13,04	0,85	0,81		
Preso													
Não	209	200	95,69	1				29	13,88	1			
Sim	69	68	98,55	3,06	0,293			12	17,39	1,3	0,476		
Não tem acesso à rede de esgoto													

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Não	62	57	91,94	1				10	16,13	1			
Sim	216	211	97,69	3,7	0,044	1,59	0,598	31	14,35	0,87	0,728		
Ingeriu alimento encontrado no lixo													
Não	143	136	95,1	1				17	11,89	1			
Sim	129	126	97,67	0,216	0,271			22	17,05	1,52	0,227		
Ingeriu carne de animal silvestre													
Não	111	108	97,3	1				17	15,32	1			
Sim	167	160	95,8	0,63	0,517			24	14,37	0,93	0,828		
Ingeriu carne mal passada													
Não	127	122	96,06	1				17	13,39	1			
Sim	150	145	96,67	1,19	0,789			24	16,00	1,23	0,542		

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.3 Privados de liberdade em Mato Grosso do Sul (PPL)

5.3.3.1 Prevalência e fatores associados à exposição ao HEV em privados de liberdade em Mato Grosso do Sul

Foram incluídos 700 participantes que tinham entre 18 e 80 anos de idade (mediana: 31), a maioria era composta por homens (80,3%) e 45,3% foram recrutados na cidade de Campo Grande, MS. A prevalência de exposição ao HEV foi de 14,6% (95 % IC: 12,1 – 17,4). Dez amostras foram anti-HEV IgM positivas, das quais cinco também eram anti-HEV IgG positiva. A maior prevalência encontrada foi entre os participantes com mais de 60 anos (33,3%) (gráfico 3).

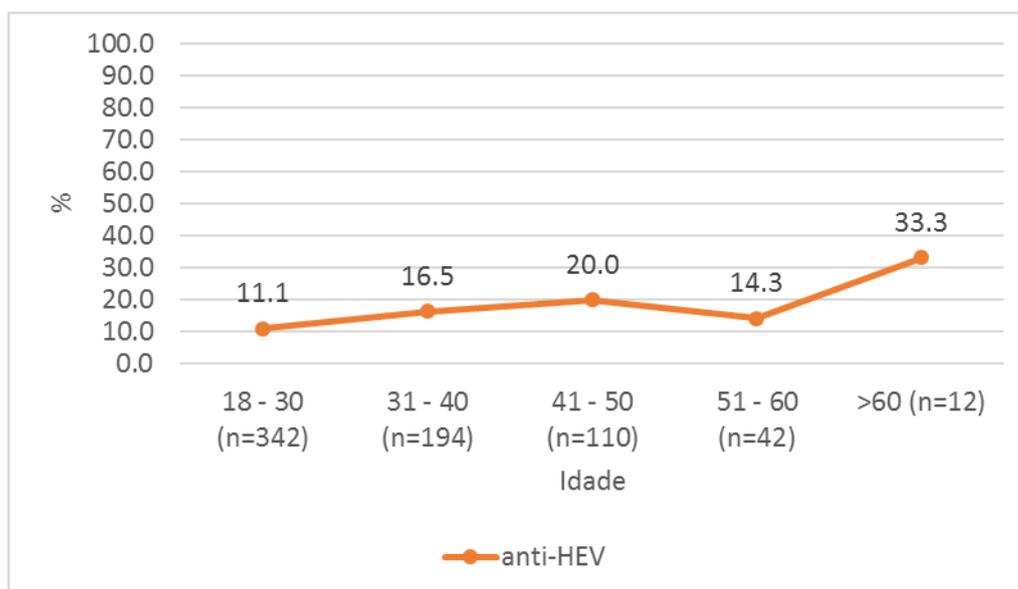


Gráfico 3 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos para exposição ao HEV de acordo com idade (em anos) entre privados de liberdade em Mato Grosso do Sul (n = 700), 2013 – 2014.

Ter mais de 30 anos ($p = 0,012$), ter sido recrutado na cidade de Dourados ($p = 0,037$), baixa escolaridade ($p = 0,004$) e uso de heroína ($p = 0,001$) foram associados à exposição ao HEV na análise univariada. Ter baixo nível educacional ($p = 0,005$) e o uso de heroína ($p = 0,008$) permaneceram

associados ao risco de exposição ao HEV após análise de regressão múltipla (Tabela 6).

Tabela 6 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre privados de liberdade em Mato Grosso do Sul (PPL) (n=700), 2013 – 2014.

Variável	Total (n)*	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Cidade do recrutamento							
Campo Grande	317	36	11,3	1			
Três Lagoas	74	12	16,2	1,51	0,254		
Corumbá	89	15	16,8	1,58	0,169		
Ponta Porã	87	14	16,1	1,5	0,237		
Dourados	133	25	18,8	1,8	0,037	1,06	0,166
Sexo							
Feminino	138	16	11,6	1			
Masculino	562	86	15,3	1,38	0,27		
Idade (anos)							
Até 30	342	38	11,1				
>30	358	64	17,9	1,74	0,012	1,5	0,085
Parceiro fixo							
Não	350	44	12,6				
Sim	349	58	16,6	1,38	0,131	1,41	0,132
Natural de outro estado							
Não	418	61	14,6				
Sim	256	41	14,6	0,99	0,999		
Nível educacional (anos)							
>9	195	16	8,2				
≤9	498	84	16,9	2,27	0,004	2,36	0,005
Tabaco							
Não	333	47	14,1				
Sim	364	54	14,8	1,06	0,787		
Álcool							
Não	359	51	14,2				
Sim	332	50	15,1	1,07	0,751		
Maconha							
Não	405	65	16,0				
Sim	287	35	12,2	0,73	0,157	0,67	0,106
Cocaína							
Não	488	74	15,2				
Sim	202	26	12,9	0,83	0,437		
Crack							

Variável	Total (n)*	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Não	629	88	13,9				
Sim	56	11	19,6	1,5	0,252		
Heroína							
Não	672	93	13,8				
Sim	11	6	54,5	7,47	0,001	8,17	0,008
Cola							
Não	664	94	14,2				
Sim	19	5	26,3	2,17	0,147	0,95	0,944
Pasta base							
Não	618	91	14,7				
Sim	67	8	11,9	0,79	0,539		
Haxixe							
Não	582	84	14,4				
Sim	101	15	14,8	1,03	0,912		
Tatuagem							
Não	253	41	16,2				
Sim	446	61	13,7	0,82	0,363		
Compartilhar agulha							
Não	676	98	14,5				
Sim	19	4	21,0	1,57	0,430		
Compartilhar objetos perfuro cortantes							
Não	419	64	15,3				
Sim	279	38	13,6	0,87	0,545		
Uso irregular de preservativo							
Não	229	35	15,3				
Sim	465	66	14,2	0,92	0,702		
Relação homossexual							
Não	604	85	14,1				
Sim	72	12	16,7	1,22	0,553		
Sexo com usuário de droga injetável							
Não	640	92	14,4				
Sim	25	5	20,0	1,49	0,437		
Infecções sexualmente transmissíveis							
Não	566	84	14,8				
Sim	104	16	15,4	1,04	0,886		
Transfusão							
Não	604	90	14,9				
Sim	89	10	11,2	0,72	0,360		
Cirurgia							
Não	362	49	13,5				
Sim	333	53	15,9	1,21	0,376		

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

As amostras não foram testadas para os marcadores de hepatite A pois os dados já foram apresentados por Lisie Castro em 2019 (Tese de doutorado/UFMS/2019, Hepatite A: Aspectos epidemiológicos e moleculares em populações em situação de elevada vulnerabilidade).

5.3.3.2 Incidência e sororreversão da infecção pelo HEV em privados de liberdade em Mato Grosso do Sul

No estudo de coorte, dos 598 participantes suscetíveis à infecção pelo HEV (negativos para anti-HEV IgG e IgM no estudo transversal conduzido em 2013 – 2014), 6 apresentaram soroconversão, resultando em uma taxa de incidência de 1,0/100 pessoas-ano. Entre os 6 privados de liberdade que soroconverteram, 4 apresentaram anti-HEV IgG positivo e anti-HEV IgM negativo (considerada infecção passada) e 2 eram anti-HEV IgG negativo e anti-HEV IgM positivo (considerada infecção recente ou ativa) (Fluxograma 1). As principais características desses participantes estão descritas na tabela 7. Nenhum deles respondeu à pergunta sobre o uso de heroína ou outras drogas injetáveis dentro do estabelecimento penal.

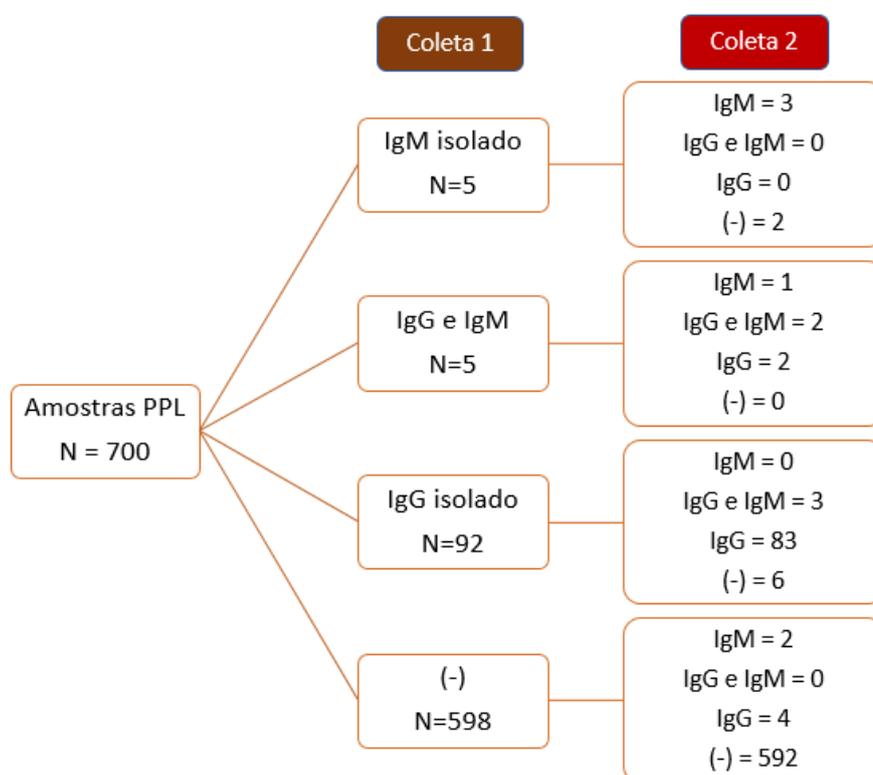
Tabela 7 – Principais características dos privados de liberdade que apresentaram soroconversão no estudo de incidência do HEV (n=6), 2014 – 2015.

ID	PSI 1148	PSI 1414	PSI 1857	PSI 2159	PSI 2227	PSI 2931
Cidade	Ponta Porã	Campo Grande	Campo Grande	Dourados	Campo Grande	Campo Grande
Presídio	EPFPP	EPFIZ	PTCG	PHAC	PTCG	IPCG
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Idade (anos)	20	23	31	52	20	58
Naturalidade (estado)	MT	MS	MT	SP	MS	PA
Escolaridade (anos)	≤9	>9	>9	≤9	≤9	≤9
Parceiro fixo	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Número de parceiros nos últimos 5 anos	5	4	5	15	15	1
Preservativo	Nunca	Nunca	Nunca	Sempre	Nunca	Nunca

Abreviações: EPFPP: Estabelecimento Penal Feminino de Ponta Porã; EPFIZ: Estabelecimento Penal Feminino Irmã Zorzi; PTCG: Presídio de Trânsito de Campo Grande; PHAC: Penitenciária

Harry Amorim Costa; IPCG Instituto Penal de Campo Grande; MT: Mato Grosso; MS: Mato Grosso do Sul; SP: São Paulo; PA: Pará.

As amostras dos participantes que eram positivos no estudo transversal (n=102) também foram analisadas no estudo de coorte e observou-se que 8 participantes, sendo 6 anti-HEV IgG positivo e anti-HEV IgM negativo e 2 anti-HEV IgG negativo e anti-HEV IgM positivo, perderam positividade (sororreversão) para marcadores anti-HEV IgG e IgM. A taxa de sororreversão foi de 7,84/100 pessoas-ano (Fluxograma 1). Esses resultados foram confirmados repetindo-se os testes sorológicos dessas amostras utilizando os kits ABIA ELISA anti-HEV.



Fluxograma 1 - Descrição dos marcadores sorológicos da infecção pelo HEV (anti-HEV IgM e IgG) detectados nas amostras coletadas no estudo de coorte entre os privados de liberdade (PPL). Coleta 1: realizada em estudo transversal em PPL (n=700), 2013 e 2014. Coleta 2: realizada em estudo de coorte com intervalo de um ano após a primeira coleta, 2015 e 2016.

5.3.4 Privados de liberdade com tuberculose ativa em Mato Grosso do Sul (PTB)

Um total de 264 amostras foram incluídas neste estudo. Os participantes tinham entre 19 e 71 anos de idade (mediana: 29) e a maioria era composta por homens (98,1%). A prevalência do marcador anti-HAV total foi de 85,2% (95% IC: 80,4 – 89,0). Ter mais de 30 anos ($p = 0,022$), baixo nível educacional ($p = 0,008$), não fazer uso de álcool ($p = 0,019$) e de cocaína ($p = 0,049$) apresentaram associação estatística à presença de anti-HAV total na análise univariada. Após análise de regressão múltipla apenas baixo nível educacional permaneceu associado à presença de anti-HAV total ($p = 0,004$). Todos os que declararam já ter usado droga não injetável (11/11) foram positivos para o marcador anti-HAV total, mas não foi possível realizar análise estatística por não haver amostra negativa entre esses indivíduos (Tabela 8). Conforme demonstrado no gráfico 4, todos os indivíduos com mais de 40 anos apresentam marcador anti-HAV total.

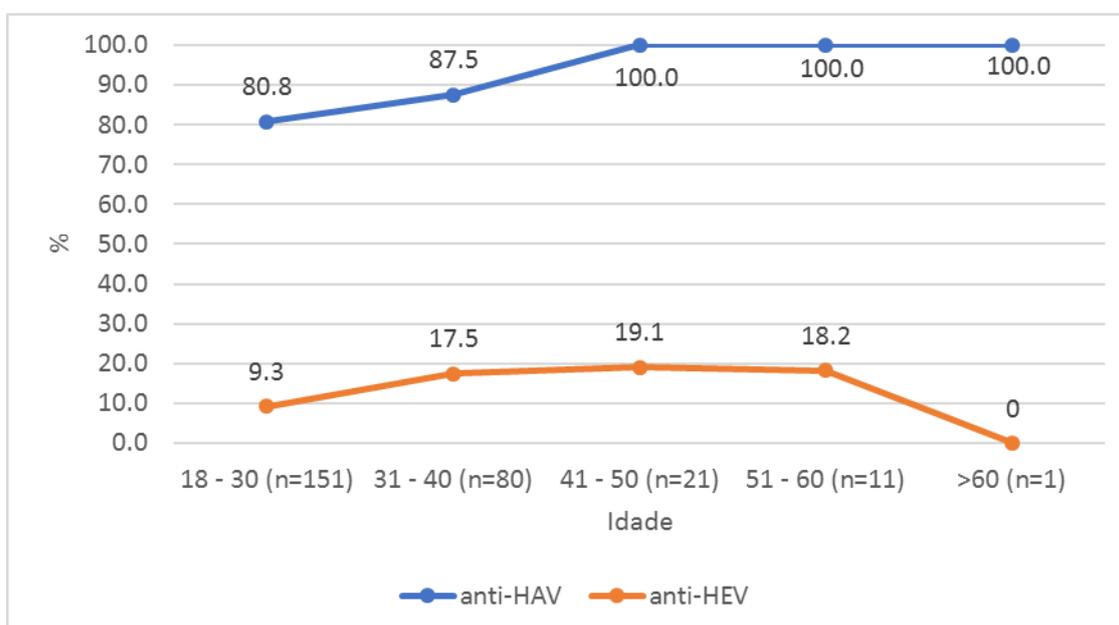


Gráfico 4 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos para hepatites A e E de acordo com idade (em anos) entre privados de liberdade com tuberculose ativa em Mato Grosso do Sul ($n = 264$), 2014 - 2017.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 12,9% (95 % IC: 9,3 – 17,5). Quatro amostras foram anti-HEV IgM positivas, das quais 3 também eram anti-

HEV IgG positiva. Todas as amostras positivas eram de participantes do sexo masculino. Ter mais de 30 anos de idade foi associado ao risco de exposição ao HEV após análise univariada ($p = 0,046$). O uso regular de preservativo ($p = 0,038$) e ter mais de 30 anos de idade ($p = 0,046$) foram associados à exposição ao HEV após análise de regressão e múltipla (Tabela 8).

Tabela 8 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HAV (IgG e/ou IgM) e anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre privados de liberdade com tuberculose ativa em Mato Grosso do Sul (PTB) (n=264), 2014 – 2017.

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Sexo													
Feminino	5	4	80,0	1,00				0	0,0				
Masculino	259	221	85,3	1,45	0,741			34	13,1	-	-		
Idade (anos)													
Até 30	151	122	80,8					14	9,3	1,00			
>30	113	103	91,2	2,45	0,022	1,40	0,456	20	17,7	2,10	0,046	2,20	0,046
Parceiro fixo													
Não	109	94	86,2					14	12,8				
Sim	155	131	84,5	0,87	0,698			20	12,9	1,00	0,989		
Natural de outro estado													
Não	169	142	84,0					21	12,4				
Sim	95	83	87,4	1,31	0,463			13	13,7	1,11	0,770		
Nível Educacional (anos)													
>9	47	34	72,3					4	8,5				
≤9	217	191	88,0	2,81	0,008	3,40	0,004	30	13,8	1,72	0,329		
Álcool													
Não	55	53	96,4					7	13,7				
Sim	209	172	82,3	0,02	0,019	0,23	0,058	27	12,9	1,01	0,970		
Cocaína													
Não	106	96	90,6					18	17,0				
Sim	158	129	81,7	0,46	0,049	0,70	0,406	16	10,1	0,55	0,106		
Crack													
Não	234	202	86,3					31	13,3				

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Sim	30	23	76,7	0,52	0,166	0,62	0,349	3	10,0	0,73	0,618		
Uso de droga injetável													
Não	253	214	84,6					31	12,3				
Sim	11	11	100,0	-	-			3	27,3	2,69	0,160		
Tatuagem													
Não	56	52	92,9					11	19,6				
Sim	208	173	83,2	0,38	0,079	0,53	0,282	23	11,1	0,51	0,093	0,68	0,371
Compartilhar objeto perfuro cortante													
Não	48	43	89,6					7	14,6				
Sim	216	182	84,3	0,62	0,351			27	12,5	0,84	0,697		
Uso irregular de preservativo													
Não	52	43	82,7					11	21,2				
Sim	212	182	85,9	1,27	0,566			23	10,9	0,45	0,051	0,41	0,038
Contato homossexual													
Não	232	196	84,5					28	12,1				
Sim	32	29	90,6	1,78	0,364			6	18,8	1,68	0,295		
Infecções sexualmente transmissíveis													
Não	213	178	83,6					24	11,3				
Sim	51	47	92,2	2,31	0,130	1,92	0,277	10	19,6	1,92	0,115	1,74	0,242
Transfusão													
Não	228	191	83,8					28	12,3				
Sim	36	34	94,4	3,29	0,112	3,70	0,099	6	16,7	1,43	0,467		
Cirurgia													
Não	160	135	84,4					24	15,0				
Sim	104	90	86,5	1,19	0,629			10	9,0	0,60	0,205		

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.5 Homens que fazem sexo com homens em Mato Grosso do Sul (HSHMS)

Foram incluídas neste estudo 269 amostras. Os participantes tinham entre 18 e 61 anos de idade (mediana: 23). A prevalência de exposição ao HEV foi de 8,2% (95 % IC: 5,4 – 12,1). Quatro amostras eram anti-HEV IgM positivas, das quais 1 também era anti-HEV IgG positiva. Ter baixa escolaridade ($p = 0,002$) e ser profissional do sexo ($p = 0,041$) foram associados ao risco de exposição ao HEV após análise de regressão univariada. Baixo nível educacional permaneceu associado à infecção pelo HEV após análise de regressão múltipla ($p = 0,017$) (Tabela 9). Conforme demonstrado no gráfico 5, a maior prevalência encontrada foi entre os participantes de 41 a 50 anos (25%).

As amostras não foram testadas para os marcadores de hepatite A pois os dados já foram apresentados no estudo de Castro e colaboradores (CASTRO *et al.*, 2021).

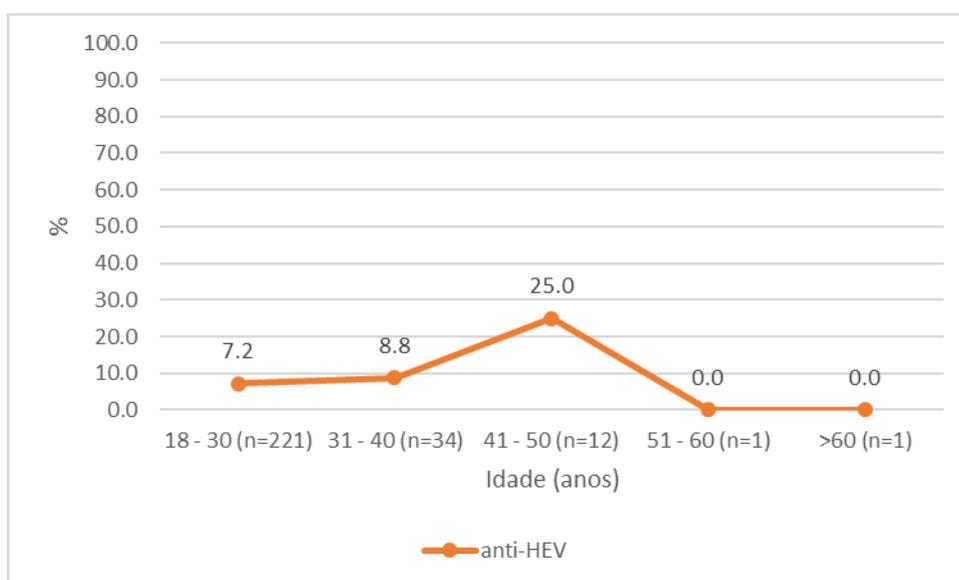


Gráfico 5 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos de exposição ao HEV de acordo com idade (em anos) entre homens que fazem sexo com homens em Mato Grosso do Sul (n = 269), 2011 – 2013.

Tabela 9 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre homens que fazem sexo com homens em Mato Grosso do Sul (HSHMS) (n=269), 2011 – 2013.

Variável	Total (n)*	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Idade (anos)							
Até 30	221	16	7,2	1			
>30	48	6	12,5	1,83	0,234		
Parceiro fixo							
Não	246	21	8,5	1			
Sim	23	1	4,3	0,48	0,492		
Natural de outro estado							
Não	215	16	7,4	1			
Sim	54	6	11,1	1,55	0,382		
Escolaridade							
>9	240	15	6,2	1			
≤9	29	7	24,1	4,77	0,002	3,69	0,017
Álcool							
Não	38	5	13,1	1			
Sim	231	17	7,3	0,62	0,234		
Tabaco							
Não	139	14	10,1	1			
Sim	129	8	6,2	0,59	0,253		
Droga não injetável							
Não	159	14	8,8	1			
Sim	110	8	7,3	0,81	0,653		
Droga injetável							
Não	266	22	8,3				
Sim	3	0	0	-	-		
Tatuagem							
Não	153	14	9,1	1			
Sim	116	8	6,9	0,74	0,505		
Uso irregular da camisinha com parceiro (não clientes)							
Não	101	10	9,9	1			
Sim	168	12	7,1	0,7	0,426		
Profissional do sexo							
Não	226	15	6,6	1			
Sim	43	7	16,3	1,74	0,041	1,8	0,275
Mais de 1 parceiro por semana							
Não	114	8	7,0	1			
Sim	155	14	9,0	1,32	0,552		

Variável	Total (n)*	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Transfusão							
Não	253	19	7,5	1			
Sim	16	3	18,7	2,84	0,126	2,08	0,309

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.6 Mulheres trans em Mato Grosso do Sul (TW)

Um total de 135 amostras foram incluídas neste estudo. As participantes tinham entre 18 e 70 anos de idade (mediana: 25 anos) e 78,5% declararam ser profissional do sexo.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 8,1% (95 % IC: 4,5 – 14,2). Nenhuma amostra apresentou positividade para anti-HEV IgM. A maior prevalência de exposição ao HEV foi encontrada entre as participantes de 41 a 50 anos (25%) (gráfico 6).

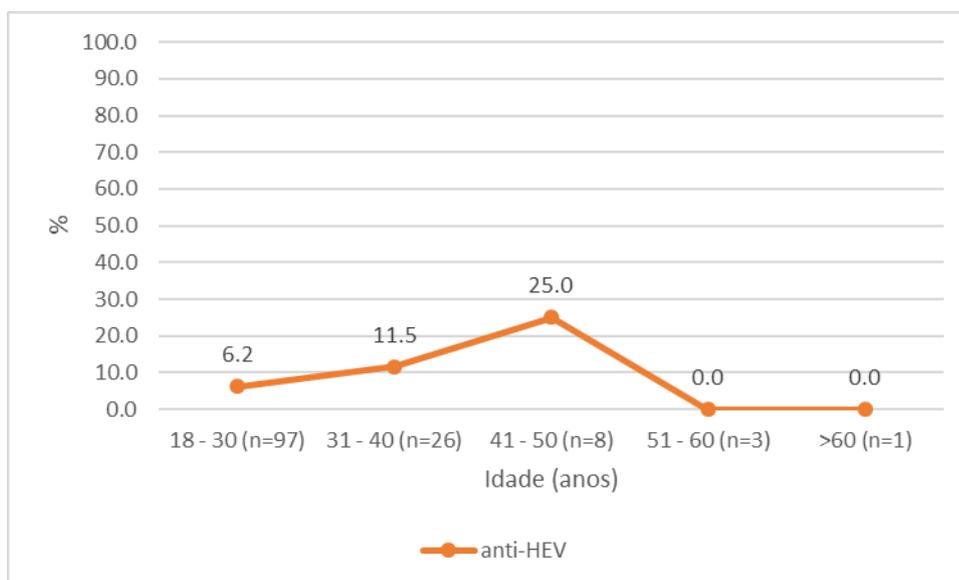


Gráfico 6 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos de exposição ao HEV de acordo com idade (em anos) entre mulheres trans em Mato Grosso do Sul (n = 135), 2011 – 2013.

Nenhum dos fatores analisados foi associado ao risco de exposição pelo HEV, porém todas as amostras positivas (n=11) pertenciam às mulheres que

declararam ter mais de um parceiro sexual por semana. Além disso, 10 das 11 amostras positivas pertenciam às mulheres profissionais do sexo (Tabela 10). As amostras não foram testadas para os marcadores de hepatite A pois os dados já foram apresentados por Castro e colaboradores (CASTRO *et al.*, 2021).

Tabela 10 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre mulheres trans em Mato Grosso do Sul (TW) (n=135), 2011 – 2013.

Variável	Total (n)*	anti-HEV (n)	%	OR	p
Idade (anos)					
Até 30	97	6	6,2	1	
>30	38	5	13,2	2,3	0,193
Parceiro fixo					
Não	109	10	9,2	1	
Sim	26	1	3,8	0,40	0,388
Natural de outro estado					
Não	105	8	7,6	1	
Sim	30	3	10,0	1,35	0,675
Escolaridade					
>9	69	3	4,3	1	
≤9	65	8	12,3	3,09	0,108
Álcool					
Não	34	3	8,8	1	
Sim	101	8	7,9	0,89	0,868
Tabaco					
Não	57	2	3,5	1	
Sim	77	9	11,7	3,64	0,107
Droga não injetável					
Não	50	3	6,0	1	
Sim	85	8	9,4	1,63	0,488
Droga injetável					
Não	133	11	8,3		
Sim	2	0	0	-	-
Tatuagem					
Não	41	3	7,3	1	
Sim	94	8	8,5	1,18	0,816
Uso irregular da camisinha com parceiro (não clientes)					
Não	36	4	11,1	1	
Sim	99	7	7,1	0,61	0,452
Profissional do sexo					

Variável	Total (n)*	anti-HEV (n)	%	OR	p
Não	29	1	3,45	1	
Sim	106	10	9,43	2,92	0,317
Mais de 1 parceiro por semana					
Não	20	0	0		
Sim	115	11	9,57	-	-
Transfusão					
Não	123	11	9,84		
Sim	12	0	0	-	-

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.7 Pacientes com hepatite C crônica em Mato Grosso do Sul (PHCV)

Foram testadas 162 amostras, das quais 152 foram positivas para anti-HAV total (93,8%; 95% IC: 88,8 – 96,7) e 12 positivas para anti-HEV IgG (7,4%; 95% IC: 4,2 – 12,7). Nenhuma amostra apresentou positividade para anti-HEV IgM. O teste para detecção do marcador anti-HAV IgM não foi realizado. A análise estatística dos fatores associados ao risco de infecção não foi realizada pois não foi possível acessar o banco de dados dessa população.

5.3.8 Pessoas vivendo com HIV em Mato Grosso do Sul (PVHA)

Um total de 500 amostras foram incluídas neste estudo, mas quatro amostras não puderam ser testadas para detecção de anti-HAV total por apresentar viscosidade incompatível com o equipamento utilizado. A prevalência do marcador sorológico anti-HAV total foi de 95,0% (95% IC: 92,6 – 96,6). As amostras não foram testadas para o marcador anti-HAV IgM.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 9,4% (95 % IC: 7,1 – 12,3). Das 500 amostras testadas, apenas 4 (0,8%) apresentaram positividade para anti-HEV IgM, sendo 2 positivas também para anti-HEV IgG. HEV RNA não foi detectado em nenhuma das amostras positivas para anti-HEV IgM. Não foi possível acessar o banco de dados para que as análises estatísticas fossem realizadas nessa população.

5.3.9 Imigrantes Japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul (JMS)

Um total de 218 amostras foram incluídas neste estudo. Os participantes tinham entre 11 e 101 anos de idade (mediana: 57). A maioria era composta por mulheres (61,5%) e por descendentes de okinawanos (79,9%).

A prevalência de anti-HAV total foi de 78,9% (95% IC: 72,9 – 83,8). As amostras não foram testadas para anti-HAV IgM. Ter mais de 30 anos ($p=0,000$), ser mulher ($p=0,001$), ter parceiro fixo ($p=0,000$), baixo nível educacional ($p=0,004$), ter morado no Japão ($p=0,003$), declarar histórico de cirurgia ($p=0,000$) e uso irregular do preservativo ($p=0,001$) apresentaram maior prevalência do marcador anti-HAV total na análise univariada. Permaneceram associados à presença de anti-HAV ter mais de 30 anos ($p = 0,001$) e ter parceiro fixo ($p = 0,016$) (Tabela 11). Conforme demonstrado no gráfico 7, a menor prevalência de anti-HAV total encontrada foi entre os participantes de 21 a 30 anos (11,8%), sendo esses indivíduos os mais suscetíveis à infecção pelo HAV.

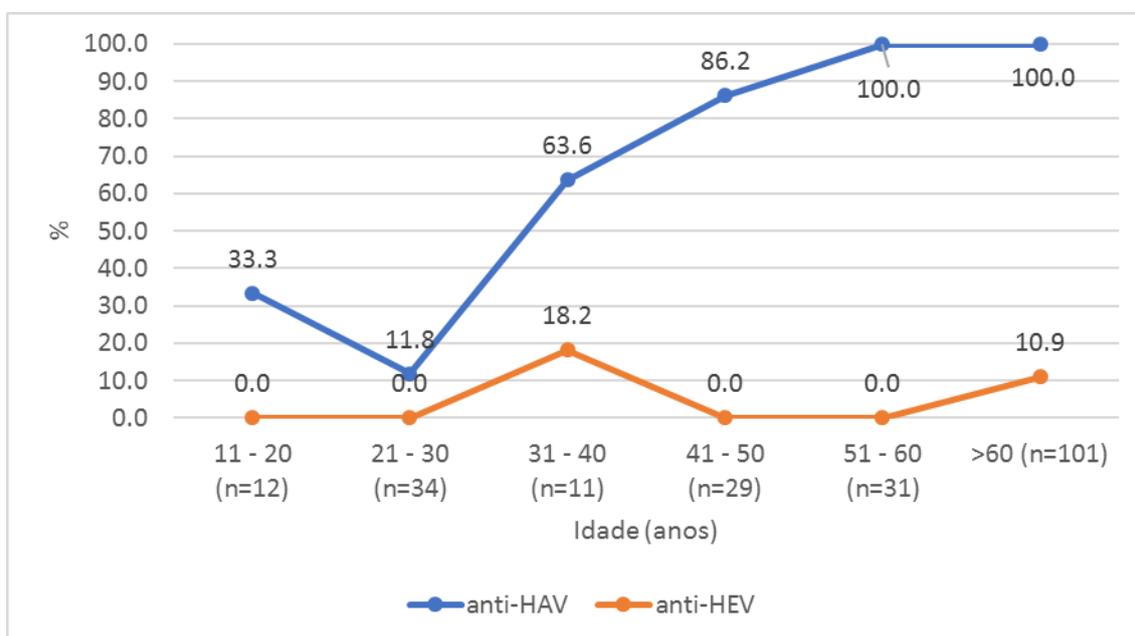


Gráfico 7 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos para hepatites A e E de acordo com idade (em anos) entre japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul (n = 218), 2012 – 2013.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 6,0% (95 % IC: 3,5 – 10,0). Apenas uma amostra foi anti-HEV IgM positiva, a qual também era anti-HEV IgG positiva. Das 13 amostras positivas, 11 eram de participantes com mais de 60 anos, mas não foi possível analisar a idade como fator de risco para o HEV nessa população como nas outras pois não houve casos positivos entre os participantes com idade até 30 anos. Não ser descendente de Okinawanos ($p = 0,001$) apresentou-se como risco de exposição ao HEV na análise univariada, mas não foi possível realizar análise múltipla devido ao baixo número de amostras positivas. (Tabela 11).

Tabela 11 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HAV (IgG e/ou IgM) e anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul (JMS) (n=218), 2012-2013.

Variável	Total (n)*	Anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	Anti-HEV (n)	%	OR	p
Sexo											
Feminino	134	116	86,6	1				10	7,5		
Masculino	84	56	66,7	0,31	0,001	1,06	0,94	3	3,6	0,46	0,248
Idade (anos)											
Ate 30	46	8	17,4	1				0	0		
>30	172	164	95,4	97,37	0,000	70,47	0,000	13	7,6	-	-
Parceiro fixo											
Não	110	66	60,0	1				4	3,6	1	
Sim	108	106	98,1	35,33	0,000	13,37	0,016	9	8,3	2,41	0,154
Natural do MS											
Sim	160	119	74,4	1				6	3,7	1	
Não	57	52	91,2	3,58	0,11	1,25	0,834	6	10,5	3,02	0,065
Nível educacional (anos)											
>9	160	118	73,7	1		1		7	4,4	1	
≤9	58	54	93,1	4,81	0,004	2,85	0,376	6	10,3	2,52	0,110
Descendente de okinawanos											
Não	46	39	84,8	1				8	17,4	1	
Sim	172	133	77,3	0,61	0,274			5	2,9	0,14	0,001
Histórico de residência no Japão											
Não	133	96	72,2	1				8	6,0	1	
Sim	85	76	89,4	3,25	0,003	0,25	0,143	5	5,9	0,98	0,968
Transusão											
Não	194	149	76,8	1				11	5,7	1	

Variável	Total (n)*	Anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	Anti-HEV (n)	%	OR	p
Sim	24	23	95,8	6,94	0,061	1,74	0,688	2	8,3	1,51	0,606
Cirurgia											
Não	77	44	57,1	1				3	3,9	1	
Sim	141	128	90,8	7,38	0,000	1,61	0,587	10	7,1	1,88	0,348
Compartilhamento de objetos perfuro cortantes											
Não	148	113	76,3	1				7	4,7	1	
Sim	70	59	84,3	1,66	0,183	1,38	0,727	6	8,6	1,88	0,27
Infecções sexualmente transmissíveis											
Não	200	155	77,5	1				12	6,0	1	
Sim	18	17	94,4	4,94	0,126	0,76	0,862	1	5,7	0,92	0,939
Uso irregular do preservativo											
Não	55	31	56,4	1				1	1,8	1	
Sim	141	133	94,3	12,87	0,000	4,09	0,077	12	8,5	5,02	0,125

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.10 Imigrantes Japoneses e seus descendentes em São Paulo (JSP)

Um total de 1526 amostras foram incluídas neste estudo. Os participantes tinham entre 6 e 89 anos de idade (mediana de 56), a maioria era mulher (59,8%) e descendentes de okinawanos (87,4%).

A prevalência de anti-HAV total foi de 69,5% (95% IC: 67,1 – 71,7). Das amostras anti-HAV total positivas (n=1060), 433 foram testadas para anti-HAV IgM e somente uma era positiva e 3 indeterminadas. Ter mais de 30 anos (31 a 60 anos, $p = 0,000$; >60 anos, $p=0,000$), pertencer às associações B ($p = 0,006$), D ($p = 0,008$) e E ($p = 0,004$), não ter parceiro fixo ($p = 0,000$), não ter nascido em São Paulo ($p = 0,001$), baixo nível educacional ($p = 0,001$), ser imigrante japonês ($p = 0,001$), ser filho de imigrante japonês ($p = 0,001$), ter morado no Japão ($p = 0,039$), declarar histórico de transfusão sanguínea ($p = 0,007$) e cirurgia ($p = 0,001$), não ter tatuagem ($p = 0,001$), não usar preservativo regularmente ($p = 0,001$) e ter parceiro com histórico de transfusão sanguínea ($p=0,001$) apresentaram associação estatística à prevalência de anti-HAV total na análise univariada. Após análise de regressão múltipla permaneceram associados à presença de anti-HAV: ter idade entre 31 e 60 anos ($p = 0,003$) e mais que 60 anos ($p = 0,000$), não ter nascido na cidade de São Paulo ($p=0,000$), ser imigrante japonês ($p = 0,004$) e filho de japonês ($p = 0,001$), não ser descendente de okinawanos ($p = 0,037$) e não ter tatuagem ($p = 0,047$) (Tabela 12). Conforme demonstrado no gráfico 8, as menores prevalências de anti-HAV total foi encontrada entre os participantes com idade entre 21 e 40 anos. Portanto, indivíduos dessa faixa etária apresentam as maiores taxas de suscetibilidade à infecção pelo HAV.

A prevalência de exposição ao HEV foi de 8,9% (95 % IC: 7,5 – 10,4). Dezesesseis amostras foram anti-HEV IgM positivas, das quais 7 também eram anti-HEV IgG positiva. Ter mais de 30 anos ($p = 0,001$), não ter parceiro fixo ($p = 0,002$), não ter nascido na cidade de São Paulo ($p = 0,043$), ser filho de japonês ($p = 0,001$), e ter histórico de cirurgia ($p = 0,012$) foram associados à exposição ao HEV na análise univariada. Apenas idade >30 anos permaneceu associada ao risco de exposição ao HEV após análise de regressão múltipla (31 a 60 anos,

$p = 0,003$; >60 anos, $p=0,000$) (Tabela 12). A taxa de exposição ao HEV aumenta conforme a idade nessa população (gráfico 8), e a maior prevalência foi encontrada entre os indivíduos maiores de 60 anos (13,6%).

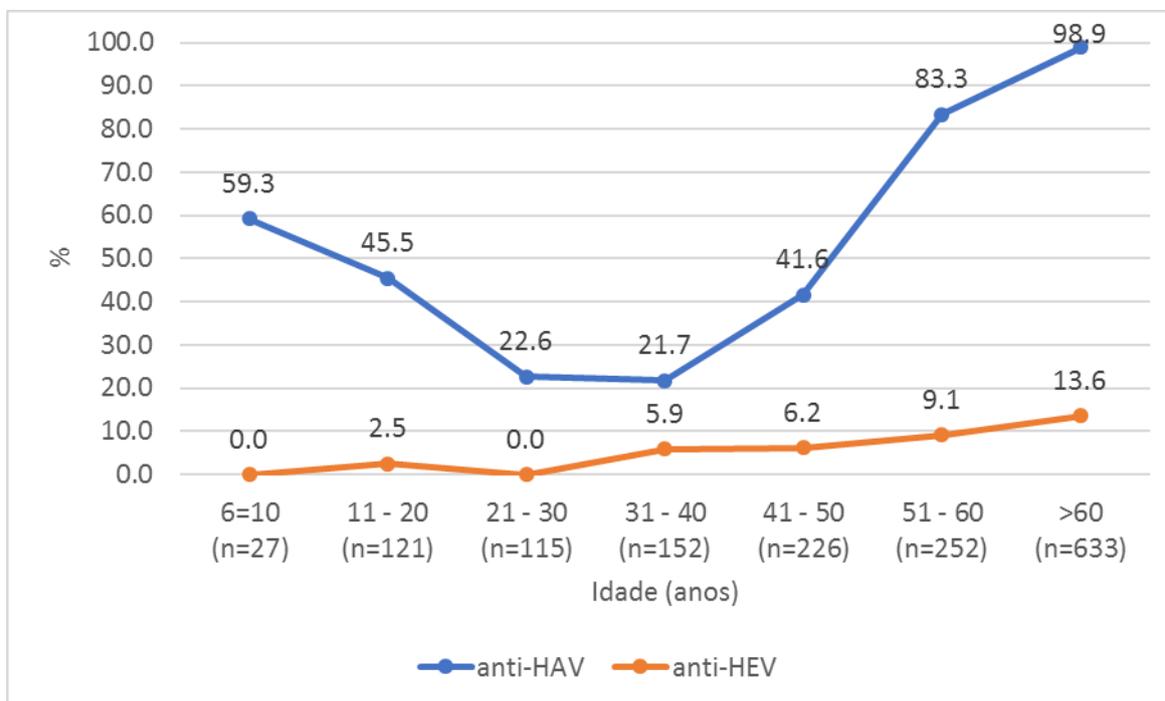


Gráfico 8 – Distribuição das prevalências (%) dos marcadores sorológicos para hepatites A e E de acordo com idade (em anos) entre imigrantes japoneses e seus descendentes em São Paulo (n = 1.526), 2017.

Comparando as duas populações de imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul e em São Paulo, verificou-se que a prevalência de anti-HAV total é maior em Mato Grosso do Sul (78,9% vs 69,5%; $p=0,005$). A prevalência numérica de exposição ao HEV é maior em SP, mas não houve diferença estatística (6,0 vs 8,9; $p=0,156$).

Tabela 12 - Fatores associados à presença de marcadores sorológicos anti-HAV (IgG e/ou IgM) e anti-HEV (IgG e/ou IgM) entre imigrantes japoneses e seus descendentes em São Paulo (JSP) (n=1526), 2017.

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Associação de recrutamento													
A	501	316	63,1	1				38	7,6	1			
B	216	159	73,6	1,63	0,006	1,08	0,783	19	8,8	1,18	0,583		
C	333	236	70,9	1,42	0,020	0,91	0,708	34	10,2	1,39	0,188		
D	243	177	72,8	1,57	0,008	1,57	0,124	22	9,0	1,21	0,491		
E	233	172	73,8	1,65	0,004	1,33	0,338	22	9,4	1,27	0,394		
Sexo													
Feminino	912	641	70,3	1				73	8	1			
Masculino	614	419	68,2	0,91	0,395			62	10,1	1,29	0,159	1,35	0,123
Idade (anos)													
Até 30	263	97	36,9	1				3	1,1	1			
31 - 60	630	337	53,5	1,96	0,000	2,98	0,003	46	7,3	6,82	0,001	6,83	0,003
>60	633	626	98,9	153,04	0,000	94,51	0,000	86	13,6	13,63	0,000	15,65	0,000
Parceiro fixo													
Não	1124	883	78,6	1				115	10,2	1			
Sim	402	177	44,0	0,21	0,000	0,71	0,235	20	4,9	0,46	0,002	1,20	0,533
Cidade de nascimento													
São Paulo	827	450	54,4	1				62	7,5	1			
Outra	698	609	87,2	5,73	0,000	2,37	0,000	73	10,4	1,44	0,043	0,92	0,710
Nível educacional (anos)													
>9	1102	683	61,9	1				88	7,9				
≤9	412	367	89,1	2,23	0,000	1,08	0,638	46	11,2	1,2	0,054	1,07	0,552
Geração													

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Neto/bisneto de japonês	542	257	47,4	1				32	5,9	1			
Filho de japonês	723	573	79,2	4,23	0,000	1,93	0,001	82	11,3	2,04	0,001	1,04	0,874
Imigrante japonês	224	206	91,9	12,69	0,000	4,99	0,004	18	8,0	1,39	0,279	0,61	0,196
Descendente de okinawanos													
Não	193	143	74,1	1				22	11,4	1			
Sim	1333	917	68,7	0,77	0,136	0,56	0,037	113	8,4	0,72	0,183	0,72	0,230
Residiu no Japão													
Não	943	637	67,5	1				85	9,0	1			
Sim	583	423	72,5	1,27	0,039	0,87	0,491	50	8,5	0,95	0,77		
Transusão													
Não	1413	968	68,5	1				125	8,8	1			
Sim	110	59	80,9	1,95	0,007	0,93	0,87	10	9,0	1,03	0,931		
Cirurgia													
Não	522	311	59,5	1				33	6,3	1			
Sim	1001	746	74,5	1,98	0,000	1,04	0,825	102	10,1	1,68	0,012	1,12	0,616
Tatuagem													
Não	1410	1001	70,9	1				126	8,9	1			
Sim	112	55	49,1	0,39	0,000	0,5	0,047	9	8,0	0,89	0,747		
Compartilhamento de objetos perfuro cortantes													
Não	913	645	70,6	1				79	8,6	1			
Sim	610	412	57,5	0,86	0,198	1,16	0,417	56	9,1	1,07	0,723		
Uso Irregular de preservativo													
Não	235	112	47,6	1				21	8,9				
Sim	1117	851	76,1	3,51	0,000	1,08	0,765	109	9,7	1,1	0,698		
Contato homossexual													
Não	1478	1031	69,7	1				131	8,8	1			

Variável	Total (n)*	anti-HAV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p	anti-HEV (n)	%	OR	p	OR ajustado	p
Sim	40	24	60,0	0,65	0,189	0,84	0,776	3	7,5	0,833	0,765		
Infecções sexualmente transmissíveis													
Não	1417	980	69,1	1				120	8,4	1			
Sim	102	75	73,5	1,24	0,356			14	13,7	1,72	0,074	1,35	0,350
Transfusão/parceiro													
Não	1053	761	72,2	1				99	9,4	1			
Sim	67	62	92,5	4,76	0,001	1,1	0,87	5	7,4	0,77	0,597		

*o total representa o número de participantes que responderam à questão.

5.3.11 Doadores de sangue em Mato Grosso do Sul (BD)

Os resultados serão apresentados abaixo sob a forma de artigo intitulado “*Seroprevalence of hepatitis E virus infection among volunteer blood donors in Central Brazil*”, formatado e submetido para publicação na revista indexada *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

Seroprevalence of hepatitis E virus infection among volunteer blood donors in Central Brazil

ABSTRACT

A cross-sectional study was carried out in the Hematology and Hemotherapy Institute of the state of Mato Grosso do Sul (Hemosul) to evaluate the seroprevalence and risk factors of hepatitis E virus (HEV) exposure among volunteer blood donors in Central Brazil. Two-hundred fifty samples from the biorepository were tested for anti-HEV IgG and IgM using the WANTAI HEV ELISA test. The seroprevalence of HEV exposure was 6.4% (95% CI: 3.9 – 10.2). Being born in another state of Brazil, mainly in the Southeast and South regions, was associated with a higher risk of HEV exposure ($p < 0.001$).

Keywords: Hepatitis E virus; Blood donors; Prevalence.

Brief Communication

Hepatitis E virus (HEV) infection is an important cause of enteric acute viral hepatitis worldwide, being a serious global public health problem in many countries (1). Hepatitis E is mostly asymptomatic and self-limiting; however fulminant hepatic failure can occur in women with acute HEV infection during pregnancy. HEV infection can also cause chronic hepatitis and extrahepatic illnesses in immunocompromised individuals (2,3).

HEV infection spreads through the fecal-oral route and is transmitted primarily via the consumption of contaminated food, water, or uncooked/undercooked meat (4). The prevalence of HEV exposure differs

between and within developing and developed countries, and is determined by geographical area, eating and hygiene habits, and environmental factors. The World Health Organization (WHO) estimates that every year 20 million people are infected with HEV worldwide (5). More than 3.3 million symptomatic cases of acute HEV infection, causing 70,000 deaths, are reported annually.

A recent meta-analysis reported a seroprevalence of exposure to HEV of 6% in the Brazilian adult population, but the seroprevalence in blood donors varies from 0.44% to 18.7% (6,7). In addition, discrepancies in the sensitivity and specificity of diagnostic tests may have underestimated the HEV exposure prevalence and its influence on epidemiological data and prevention measures (8).

Transfusion-transmitted HEV infections represent a risk for immunosuppressed patients and could be a cause of severe or fatal complications (9). As routine testing of blood products for HEV infection has not been implemented in Brazil and data regarding the epidemiology of HEV exposure in Central Brazil are limited or outdated, this study aimed to evaluate the seroprevalence of HEV exposure among volunteer blood donors from Mato Grosso do Sul in Central Brazil.

This cross-sectional survey included information from databases and 250 samples from the biorepository of a previous research project (10) with sufficient volume to perform the tests. The participants were volunteer blood donors consecutively recruited during the period from April to November of 2011 at Hemotherapy Institute of the state of Mato Grosso do Sul “José Scaff” – Hemosul in Campo Grande, the capital of Mato Grosso do Sul state in Central Brazil. Participants were first informed about the project and asked to sign an informed consent form prior to being interviewed using a standardized questionnaire. All the serum samples were tested by a commercially available ELISA immunoassay (Wantai Beijing, China) for the presence of anti-HEV IgG and IgM. Evidence of HEV exposure was defined as a positive anti-HEV IgG and/or IgM test result.

The prevalence of HEV exposure was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). Chi-square, Fisher's exact test, and logistic regression were used to determine the association between HEV exposure and each independent

variable/risk factor estimating the Odds Ratios (ORs). The variables that presented a p-value < 0.20 were included in multiple logistic regression, according to the number of events per variable (EPV). A p-value <0.05 were considered significant. All analyses were performed using the STATA V.13.0 software (Stata Corp LP, College Station, USA).

This study was carried out following the recommendations of the Ethical Committee on Human Research of the Federal University of Mato Grosso do Sul (protocol number 4.410.223, CAAE 28377719.3.0000.0021).

The individuals included in this study were 18 - 68 years old (median age: 30 years old) and 68.8% (n = 172) were male. Most of the participants were born in Mato Grosso do Sul state (75.2%; n = 188), 54.4% (n = 136) reported a monthly income \geq 1,081 USD (median 1,081) and 86% (n = 215) had > 9 years of study. In addition, 18.0% (n = 45) reported living in rural area, 38.4% (n = 87) have vegetable/kitchen garden, 9.6% (n = 24) living close to pig herds, 44.8% (n = 112) had contact with wild animals, and 53.6% (n = 134) have no sewer access.

In this study the overall prevalence of HEV exposure was 6.4% (95% CI: 3.9 – 10.2). Among 250 samples tested, 16 were anti-HEV IgG positives, and none were anti-HEV IgM positive. The seroprevalence of HEV exposure was higher among blood donors who were >30 years old (3.1% vs 9.8%; p < 0.040) and were born in a state other than Mato Grosso do Sul (2.7% vs 17.7%; p < 0.001). After multiple logistic regression, being born in another state of Brazil was associated with HEV exposure (OR 6.57; p=0.001). No association (p > 0.05) was found between the presence of HEV exposure and the sociodemographic variables including gender, educational level, area of residence (rural or urban), income, vegetable/kitchen garden and pig herds, and sewer access (Table A).

To our knowledge, this is the first HEV epidemiological study including blood donors in Central Brazil. The prevalence we found is lower than the only study previously reported in Mato Grosso do Sul, which is among people who use crack cocaine (14.2%; 95% CI 11.8 – 17.0%) (11). Both studies used the WANTAI HEV ELISA kits to perform the tests, and this difference could be explained by the risk behaviors of people who use crack cocaine such as shared use of crack-cocaine equipment, socioeconomic status, environmental sanitation, and poor

personal hygiene, which facilitates the transmission of diseases via the fecal-oral route (11,12).

A recent meta-analysis demonstrated an estimated overall HEV exposure prevalence of 6% among adults in Brazil, which is similar to the seroprevalence found in this study (6.4%) (7). However, screening studies carried out among Brazilian blood donors show large differences with seroprevalence ranging from 0.4% to 18.7% (6,7). Differences in the sensitivity and specificity of the anti-HEV assays used, sample size, population, and region, could explain the discrepancies in the rates of HEV exposure published in the various previous studies. It is worth mentioning that the kit used in this study has been reported to have high sensitivity (>99%) and specificity (>95%) (8), improving the data on prevalence (13).

In this study the HEV exposure was associated with blood donors who were born in a state other than Mato Grosso do Sul ($p = 0.001$). Among 16 anti-HEV positive participants, 9 (56.2%) were from the Southeast and South regions of Brazil, where several studies have reported the presence of HEV RNA in swine herds and high prevalence of HEV exposure among blood donors and general population. The cultural high consumption of raw and undercooked pork meat, especially in the South region is already known to be the major transmission route for HEV infection in Brazil (14). A previous study in the South region including blood donors performed with the same commercial assay reported a HEV prevalence of 18.7% (6), and another study reported a prevalence greater than 55% using an indirect in-house ELISA (15). Therefore, the consumption of raw or undercooked pork meat seems to be the main route of HEV transmission in Brazil and our results support this evidence as most of the anti-HEV positive participants declared being born in the regions with cultural high consumption of pork meat.

This study has some limitations, including a small sample size and participants' memory bias when answering the questionnaires. The analyzed specimens were from a biorepository collected in 2011, therefore new studies are needed to verify the current HEV prevalence among general population in the state of Mato Grosso do Sul. In addition, information related to drinking-water, ingestion of raw and undercooked meat such as wild boar, deer, or pork were not

assessed. Despite these limitations, this study characterizes the first research on the seroprevalence of HEV exposure among blood donors in Central Brazil, enriching our knowledge of HEV infection in the country.

Acknowledgements: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
2. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):15–22.
3. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):1481–9.
4. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*. 2008 Mar;48(3):494–503.
5. WHO. World Health Organization (WHO) Hepatitis E (Last Revision—27 July 2020) [(accessed on 01 August 2021)]; Available online: <https://www.who.int/>.
6. Costa MB, Gouvêa MSG, Chuffi S, Dellavia GH, Ornel F, Von Diemen L, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. *Sci Rep*. 2021 Mar 16;11(1):6011.
7. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS, Manchiero C, Dantas BP, Magri MC, et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2019 Jan 16;8(1):3.
8. Kodani M, Kamili NA, Tejada-Strop A, Poe A, Denniston MM, Drobeniuc J, et al. Variability in the performance characteristics of IgG anti-HEV assays and its impact on reliability of seroprevalence rates of hepatitis E. *J Med Virol*. 2017 Jun;89(6):1055–61.
9. Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):36–42.
10. França A de O, de Castro VL, Lima MS da C, Pontes ERJC, Dorval MEC. Anti-Leishmania antibodies in blood donors from the Midwest region of

Brazil. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2013 Dec;49(3):627–30.

11. Castro VOL, Tejada-Strop A, Weis SMS, Stáble AC, de Oliveira SMVL, Teles SA, et al. Evidence of hepatitis E virus infections among persons who use crack cocaine from the Midwest region of Brazil. *J Med Virol*. 2019 Jan;91(1):151–4.

12. do Nascimento RS, Baia KLN, de Souza SB, Fontoura GMG, Nunes PF, Machado LFA, et al. Hepatitis E Virus in People Who Use Crack-Cocaine: A Cross-Sectional Study in a Remote Region of Northern Brazil. *Viruses*. 2021 May 17;13(5):926.

13. Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A de, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2017 Oct;21(5):535–9.

14. Oliveira-Filho EF de, Dos Santos DR, Durães-Carvalho R, da Silva A, de Lima GB, Batista Filho AFB, et al. Evolutionary study of potentially zoonotic hepatitis E virus genotype 3 from swine in Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019;114:e180585.

15. Zorzetto R, Klein RL, Erpen LMS, Klein BD, Giacobbo I, da Silveira RA, et al. Unusual high prevalence of antibodies to hepatitis E virus in South Brazil. *FEMS Microbiol Lett*. 2021 Jul 6;368(13):fnab076.

Table A. HEV exposure among volunteer blood donors in Mato Grosso do Sul, Central Brazil, 2011.

Variable	Total (n = 250)		HEV exposure (n = 16)				
	n	%	n	%	OR	CI (95%)	p
Age (years old)							
≤30	128	51.2	4	3.1			
>30	122	48.8	12	9.8	3.38	1.06 – 10.80	0.040
Gender							
Female	78	31.2	4	5.1			
Male	172	68.8	12	7.0	1.39	0.43 - 4.45	0.582
Born in another state							
No	188	75.2	5	2.7			
Yes	62	24.8	11	17.7	7.89	2.62 – 23.76	<0.001*
Monthly income (R\$)							
<2000	114	45.6	10	8.8			
≥2000	136	54.4	6	4.4	0.48	0.17 - 1.36	0.168
Educational level (years)							
>9	215	86.0	12	5.6			
≤9	35	14.0	4	11.4	2.18	0.66 – 7.20	0.200
Rural area							
No	205	82.0	11	5.4			

Variable	Total (n = 250)		HEV exposure (n = 16)				
	n	%	n	%	OR	CI (95%)	p
Yes	45	18.0	5	11.1	2.20	0.72 - 6.69	0.163
Vegetable/kitchen garden							
No	163	65.2	10	6.1			
Yes	87	38.4	6	6.9	1.13	0.40 - 3.23	0.815
Pig herds							
No	226	90.4	15	6.6			
Yes	24	9.6	1	4.2	0.61	0.08 - 4.84	0.641
Sewer access							
No	134	53.6	12	9.0			
Yes	116	46.4	4	3.5	0.36	0.11 - 1.16	0.087

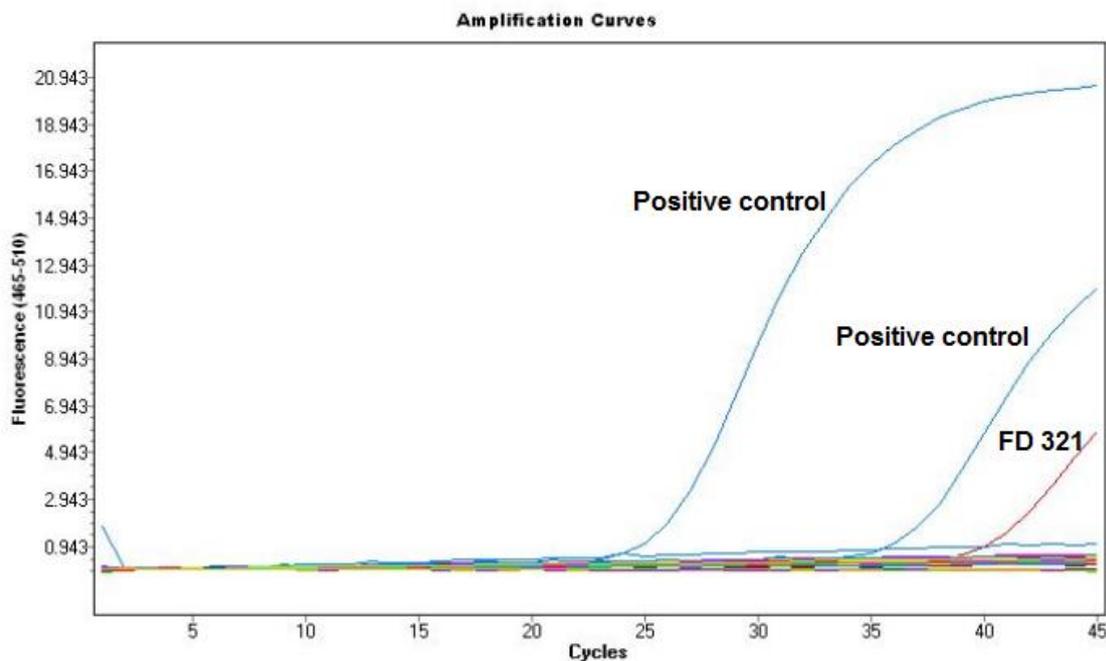
* After multiple logistic regression, being born in another state of Brazil was associated with HEV exposure (OR 6.57; $p = 0.001$).

5.4 Testes moleculares

Todas amostras positivas para o marcador sorológico anti-HEV IgM (n=50) (Tabela 2) foram submetidas aos testes moleculares para detecção do RNA de HEV. Apenas uma amostra foi positiva ($C_t=40$) (Figura 14) e identificada na população afrodescendente. Essa amostra também era anti-HEV IgG positiva.

Para verificar a possível circulação do vírus nessas comunidades, todas as amostras dessa população (n=299) foram submetidas aos testes moleculares, independentemente do resultado sorológico para os marcadores anti-HEV. Porém, somente a mesma amostra (FD 321) teve resultado positivo e confirmado. Não foi possível realizar a identificação do genótipo devido à baixa carga viral.

Figura 14 - Curvas de amplificação do RNA de HEV por meio de RT-qPCR nas amostras anti-HEV IgM positivas (n=50).



6 DISCUSSÃO

O presente estudo constitui a primeira investigação de prevalência da infecção causada pelo HEV entre doadores de sangue e pelo HAV e HEV em diferentes grupos populacionais em Mato Grosso do Sul. Também é o primeiro estudo no Brasil de incidência e sororreversão da infecção pelo HEV em população privada de liberdade e o primeiro estudo comparativo dos aspectos epidemiológicos das infecções por HAV e HEV entre as populações de imigrantes japoneses e seus descendentes provenientes de dois diferentes estados brasileiros.

A prevalência do marcador anti-HAV total nas populações estudadas ($n=3.243$) foi de 78,6% (IC 95%: 77,1 – 79,9). A maior prevalência encontrada foi na população de catadores de materiais recicláveis (96,4%). Isso deve-se provavelmente à falta de conhecimento sobre transmissão de patógenos e à frequente exposição ao lixo residencial, industrial e hospitalar a que esses participantes são submetidos, principalmente entre os que trabalham no lixão ($p=0,024$).

A menor prevalência de anti-HAV foi observada nas comunidades de afrodescendentes (66,9%). Essa diferença pode ser justificada pela presença de um número significativo de crianças na população afrodescendente estudada, as quais ainda não tiveram acesso à vacina ou não foram expostas ao HAV. Quando as comunidades Furnas dos Dionísios (rural) e São Benedito (urbana) foram estudadas separadamente, prevalências de 60,2% e 77,2% de positividade ao anti-HAV foram encontradas, respectivamente. Comparando-se essas taxas com as encontradas em estudo conduzido pelo nosso grupo em 2007 nas mesmas comunidades, as prevalências encontradas neste estudo foram menores para Furnas dos Dionísios (75,6% (95% IC: 68,9 – 81,3) e similares para São Benedito (87,9%; 95% IC: 82,4 – 92,0) (KOZLOWSKI *et al.*, 2007). Apesar das melhorias nas condições sanitárias e educacionais implementadas ao longo dos 15 anos nessas comunidades, programas de vacinação contra hepatite A, principalmente nas faixas etárias de 1 a 30 anos,

devem ser considerados como importante e urgente estratégia de prevenção da infecção pelo HAV.

Já é bem estabelecido que o aumento da idade aumenta o tempo de exposição ao HAV (ANDANI *et al.*, 2020). Neste estudo, idade maior que 30 anos foi associada à maior prevalência de anti-HAV total nas comunidades de afrodescendentes e imigrantes japoneses e seus descendentes em MS e em SP. Estes dados são similares aos encontrados em estudos conduzidos em diferentes regiões do Brasil em que a maioria dos adultos com cerca de 30 anos apresentavam imunidade contra o vírus da hepatite A (ANDANI *et al.*, 2020; KOZLOWSKI *et al.*, 2007). Vale ressaltar que na população de AFD, observou-se uma elevada taxa de suscetibilidade nos indivíduos menores que 10 anos (97,5%) e de 11 a 20 anos (72,7%), o que pode sugerir urgência na vacinação contra hepatite A nesta população.

Os imigrantes japoneses e seus descendentes de MS e de SP também apresentaram menores prevalências de anti-HAV e, portanto, as maiores taxas de suscetibilidade à infecção pelo HAV. Destacam-se as faixas etárias de 21 a 30 anos da população JMS que apresentaram taxa de suscetibilidade de 88,2%, e as faixas etárias de 21 a 30 anos (77,4%) e 31 a 40 anos (78,3%) em JSP. Apesar das melhorias das condições sanitárias no Brasil nos últimos 30 anos, demonstradas pela queda da incidência de hepatite A no país, a maioria dos indivíduos jovens dessas populações ainda continua suscetível à essa infecção, principalmente a população JSP que reside em São Paulo, onde surtos de hepatite A foram relatados na população adulta jovem (CHUFFI *et al.*, 2021; DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Esses resultados ressaltam a importância da vacinação nessas faixas etárias uma vez que a hepatite A, apesar de ser uma doença de caráter benigno, pode apresentar curso sintomático com letalidade aumentada em adultos (SOUTO; DE BRITO; FONTES, 2019).

Desde 2014, quando houve a instituição do programa de vacinação contra a hepatite A em crianças no Brasil, notou-se queda no número de novos casos de hepatite A em pessoas com idade menor que 20 anos e, conseqüentemente, um aumento na prevalência de indivíduos imunes à essa infecção (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Porém, neste estudo esse aumento não pôde ser observado devido

ao período em que as amostras foram coletadas (algumas anteriormente a 2014). Na população JSP, crianças de até 10 anos e com idade de 11 a 20 anos apresentaram as maiores prevalências de anti-HAV (59,3% e 45,5%, respectivamente) quando comparadas com as crianças das mesmas faixas etárias das populações de AFD (2,5% e 28,1%). Esse resultado sugere que a população de JSP teve mais acesso à vacinação contra hepatite A do que a de AFD. Isto porque antes de 2014 a vacina estava comercialmente disponível para crianças. Esta diferença também foi observada entre os indivíduos de 11 de 20 anos na população de JMS quando comparada com JSP. Como a coleta de JSP foi realizada em 2017 e a coleta de JMS foi realizada antes de 2014, os dados demonstram que provavelmente os indivíduos de 11 a 20 de JSP se beneficiaram com a inclusão de crianças no programa de vacinação gratuita contra hepatite A a partir de 2014. Portanto, provavelmente pelo conhecimento e maior poder aquisitivo, as populações de imigrantes japoneses e seus descendentes tiveram mais acesso à vacinação em crianças, diferentemente do que foi encontrado nas comunidades de afrodescendentes. Atualmente, nenhum teste de marcador sorológico permite a diferenciação entre indivíduos vacinados contra a hepatite A daqueles com infecção anterior por HAV, o que limita a comprovação dessa hipótese. Para solucionar esse problema, alguns estudos têm sido realizados com metodologia multiplex e proteína não estrutural 2A do HAV, e espera-se que, em breve, essa seja uma ferramenta útil para estudos epidemiológicos e avaliação de campanhas de vacinação (BOHM *et al.*, 2017).

Baixo nível educacional foi associado à presença de anti-HAV total nas populações PC e PTB. A falta de conhecimento sobre a transmissão de patógenos por via fecal-oral impossibilita boas práticas de higiene pessoal, do ambiente e dos próprios alimentos (JACOBSEN, 2018; XIMENES *et al.*, 2014). Além disso, ser mulher foi associado à presença de anti-HAV total na população PC. A manipulação de alimentos, o contato direto com os filhos e os serviços domésticos, principalmente o de limpeza, também podem aumentar o risco de exposição das mulheres à infecção pelo HAV (ROUMELIOTOU *et al.*, 1994; SATO, 1988). Além do trabalho como catadoras de materiais recicláveis, para implementar a renda, muitas dessas mulheres declaram fazer serviço de limpeza

atuando como diaristas em outras residências, empresas, postos de saúde e hospitais, assim como também cuidar de crianças e idosos. Esses fatores contribuem para que essas mulheres estejam mais expostas à infecção por patógenos de transmissão fecal-oral como o HAV (KOFAHL* *et al.*, 2020; MUECKE *et al.*, 2004; O'CONNOR *et al.*, 2018).

Ter parceiro fixo foi associado à infecção pelo HAV na população de JMS e o uso irregular de preservativo na população AFD. Esses dois fatores são, de certa forma, relacionados pois aqueles que têm parceiro fixo geralmente não fazem o uso regular de preservativo. Assim, o convívio diário compartilhando objetos pessoais e transmissão direta de uma pessoa para outra podem atuar como fontes de infecção pelo HAV (LIMA *et al.*, 2014).

Na população JSP ser imigrante ou filho de imigrante japonês e não ter nascido na cidade de São Paulo também foram fatores associados ao marcador anti-HAV total. Esses indivíduos possivelmente habitaram regiões, tanto no Brasil como em outros países, com piores condições de saneamento básico. A infecção pelo HAV ocorre em todos os países do mundo, podendo variar tanto entre diferentes países quanto dentro de um mesmo país/região, sendo mais comum onde a infraestrutura de saneamento é inadequada ou precária (ANDANI *et al.*, 2020; FRANCO *et al.*, 2012). Vale ressaltar que muitos imigrantes japoneses chegaram ao Brasil por meio de navios no século passado, nos quais as condições de higiene e o tempo da viagem contribuem para transmissão de patógenos entre os viajantes. Outro fator importante é a condição de vida e saúde dos imigrantes recém-chegados ao Brasil. Direcionados para regiões agrícolas de São Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul, essa população de imigrantes, na maioria das vezes, não tinha acesso à recursos econômicos e/ou à rede de saúde.

Apesar de fazerem parte da mesma história da imigração japonesa no Brasil, JMS apresentou maior prevalência de anti-HAV que JSP ($p=0,005$). Essa diferença pode ser justificada pelo fato de que entre regiões de um mesmo país diferentes características socioeconômicas e de saneamento básico são observadas. Não ter tatuagem também foi associado à exposição ao HAV na população JSP, provavelmente devido ao baixo número de participantes que

possuem tatuagem e por ser essa uma população com mais indivíduos idosos que, geralmente, não têm histórico de tatuagem.

As populações de pacientes com hepatite C crônica (PHCV) e pessoas vivendo com HIV (PVHA) apresentaram elevadas prevalências de anti-HAV total (93,8% e 95,0% respectivamente) possivelmente por terem sido vacinados, uma vez que são classificados como populações elegíveis à vacinação contra a hepatite A na rede pública de saúde desde a década de 90 e recebem essa vacinação nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais/CRIE (BRITO; SOUTO, 2020).

A infecção pelo HEV é um sério problema de saúde pública na maioria dos países em desenvolvimento, especialmente em regiões com precárias condições sanitárias. Uma recente revisão sistemática analisou dados de 1.099.717 participantes investigados em 287 manuscritos publicados e encontrou uma prevalência para o anti-HEV IgG de 14,83% (95% IC: 12,98 - 16,77) em países em desenvolvimento e 8,59% (95% IC: 6,46 - 10,99) em países desenvolvidos (LI *et al.*, 2020). A prevalência de exposição ao HEV encontrada no presente estudo (n=4.601) foi de 9,8% (IC 95%: 9,0 – 10,7), o que é similar aos estudos conduzidos em países desenvolvidos. Porém, nos diferentes grupos populacionais incluídos neste estudo a prevalência de exposição ao HEV encontrada variou de 6,0% na população JMS a 14,8% na população PC, sendo essa última prevalência similar à encontrada em países em desenvolvimento. Esses dados demonstram que a infecção pelo HEV pode variar de acordo com os grupos populacionais estudados em uma mesma região geográfica devido, principalmente, às diferentes condições sociais, econômicas, de saneamento, comportamentais e imunológicas (CAPAI; FALCHI; CHARREL, 2019; HORN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020).

A menor prevalência foi encontrada na população de JMS (6,0%). Ao iniciar este estudo acreditávamos que o consumo de alimentos crus, típico da cultura japonesa, indicaria alta prevalência de exposição ao HEV nas comunidades de imigrantes japoneses e seus descendentes. A falta de informações sobre os hábitos alimentares nos questionários aplicados às populações de imigrantes japoneses e descendentes incluídas neste estudo (MS

e SP) impossibilitou a análise deste fator para o risco de aquisição de infecção pelo HAV e HEV. Portanto, este resultado difere do encontrado por Van der Poel (2014) que demonstrou uma maior prevalência de anti-HEV IgG em indivíduos descendentes de asiáticos quando comparados com aqueles de descendência europeia (VAN DER POEL, 2014).

As maiores prevalências de exposição ao HEV encontradas neste estudo foram nas populações PC (14,8%; OR 2,53; $p = 0,003$), PPL (14,6%; 2,49; $p = 0,001$) e PTB (12,9%; OR 2,16; $p = 0,015$) (Tabela 3). Essas prevalências mais elevadas devem-se possivelmente às condições sociais e ambientais a que essas populações são continuamente expostas. No caso dos catadores de materiais recicláveis, o ambiente de trabalho, principalmente nos aterros sanitários (chamados “lixões”), os expõe diariamente ao contato com animais de rua como cães e gatos e ao contato com lixo hospitalar, industrial e residencial. Esses resíduos, uma vez descartados em terrenos à céu aberto, contaminam a água, o ar, o solo e o lençol freático. A exposição a esse ambiente e contato com solo e animais contaminados foram reportados como fatores de risco para a infecção pelo HEV em outros estudos (CONG *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2014). Vale ressaltar que, neste estudo, 47,4% dos catadores de materiais recicláveis relataram já ter ingerido alimentos encontrados no lixo. Uma prática que, infelizmente, é comum nos aterros sanitários do Brasil e também entre os moradores de rua, principalmente nos grandes centros e regiões metropolitanas.

Com relação à prevalência de exposição ao HEV nos indivíduos privados de liberdade estudados (PPL e PTB), as condições de confinamento que incluem superlotação, condições precárias de higiene, compartilhamento de objetos pessoais e de alimentos também representam fontes constantes de exposição a doenças comunicáveis, como o HEV. Além disso, catadores de materiais recicláveis e privados de liberdade compartilham características socioeconômicas como baixo nível educacional e econômico em comum entre si e com indivíduos residentes em regiões de maior prevalência de infecção pelo HAV, que possui formas semelhantes de transmissão com o HEV (MIGUERES; LHOMME; IZOPET, 2021).

Baixo nível educacional foi associado ao risco de infecção pelo HEV nas populações de PPL e HSHMS. Como descrito anteriormente, a falta de conhecimento impossibilita boas práticas de higiene e prevenção, uma vez que esses indivíduos desconhecem os meios de transmissão e, conseqüentemente, modos de prevenir a aquisição desses patógenos (FARSHADPOUR *et al.*, 2018; ONCU *et al.*, 2006).

Na população PC, ter nascido em outro estado foi fator de exposição ao HEV, assim como nos doadores de sangue em MS. Após analisar os dados verificou-se que a maioria dos indivíduos positivos para o marcador de exposição ao HEV declarou ter nascido nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (68,7%). Nessas regiões são reportadas altas prevalências de exposição ao HEV na população geral e em doadores de sangue, provavelmente devido aos hábitos alimentares e consumo de carne suína. A circulação de HEV em suínos nessas regiões já foi evidenciada por vários estudos e análises filogenéticas demonstraram semelhanças entre as cepas encontradas em humanos e em produtos de carne suína (COSTA *et al.*, 2021; MOSS DA SILVA *et al.*, 2019).

Neste estudo, idade maior que 30 anos foi associada a maior prevalência de exposição ao HEV nas populações de PTB e JSP, o que já é bem descrito pela literatura, assim como em outras doenças infecciosas, pelo valor cumulativo do tempo de exposição aos patógenos (BAGULO *et al.*, 2022; HARTL *et al.*, 2016; VITRAL *et al.*, 2014).

Na população HSHMS não foi encontrada associação entre comportamento sexual de risco e infecção pelo HEV. Estes resultados indicam que, de fato, a infecção pelo HEV não tem sido primariamente transmitida via sexual na população estudada. Este resultado, corroborado por outros estudos, demonstram que os HSH não estão mais expostos ao risco de se infectarem pelo HEV, mesmo que maiores prevalências já tenham sido reportadas, o que poderia estar associado à prática sexual fecal-oral (MIGUERES *et al.*, 2020; SPADA *et al.*, 2019). Além disso, o uso regular de preservativo foi associado à exposição ao HEV na população PTB, o que reforça outras vias de transmissão do HEV mais frequentes que a via sexual, mas que não puderam ser avaliadas nessa população por falta de informação.

O uso de droga injetável, especificamente o uso de heroína, foi associado ao risco de infecção pelo HEV em PPL. O encarceramento e as precárias condições de higiene dentro dos presídios facilitam a transmissão do HEV entre os privados de liberdade, mas isso não exclui que outras formas de transmissão ocorram, como a via sanguínea por meio do uso de drogas injetáveis. Entre os privados de liberdade com sorologia positiva para exposição ao HEV e que declararam ter usado heroína (n=6), apenas quatro aceitaram responder à pergunta sobre o uso de heroína dentro da instituição penal, destes, dois afirmaram fazer o uso da droga (um deles apresentou anti-HEV IgM positivo). Como descrito anteriormente, o consumo de carne suína contaminada é considerado a principal forma de transmissão do HEV no Brasil, mas estes resultados demonstram que outros grupos populacionais também merecem atenção especial como a população que faz uso de drogas e a população privada de liberdade, sendo considerados alvos apropriados para que medidas de prevenção e controle sejam direcionadas (CASTRO *et al.*, 2019; IZQUIERDO *et al.*, 2019).

A prevalência de exposição ao HEV encontrada na população PVHA de 9,4% (95 % IC: 7,1 – 12,3) é consistente com estudos prévios conduzidos em países como Argentina, Inglaterra e Espanha que encontraram prevalências de 7,3%, 9,4% e 10,4%, respectivamente em pessoas vivendo com HIV/aids (DEBES *et al.*, 2016; KEANE *et al.*, 2012; MATEOS-LINDEMANN *et al.*, 2014). Dados reportados no Brasil nessas populações entre 2007 e 2013 encontraram soroprevalências de HEV de 6,7% em São Paulo (FERREIRA *et al.*, 2018) e 10,7% na região Sul (MOSS DA SILVA *et al.*, 2019), as quais são similares às encontradas no presente estudo. De todas as amostras testadas nessa população, 0,8% (4/500) apresentaram marcador de infecção recente pelo HEV (anti-HEV IgM), mas nenhuma dessas apresentou positividade para RNA do HEV. Muitos estudos conduzidos em diferentes populações têm demonstrado que a detecção de RNA do HEV não é coincidente com a presença de anticorpos anti-HEV IgM/IgG, caracterizando curta viremia e possivelmente uma janela imunológica (BAYLIS *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2018; HASSING *et al.*, 2014; SPADA *et al.*, 2018).

No estudo de coorte foi observada uma taxa de incidência de 1,00/100 pessoas-ano. Essa taxa é maior que a encontrada entre pacientes HIV/cirróticos na Espanha (0,63) (LÓPEZ-LÓPEZ *et al.*, 2022), porém menor do que a encontrada em receptores de transplante hepático na Tailândia (7,7), onde a prevalência de infecção pelo HEV é alta (KOMOLMIT *et al.*, 2020). Entre os seis participantes que apresentaram soroconversão, quatro eram homens, quatro da cidade de Campo Grande e quatro tinham baixo nível educacional (Tabela 7). Esses dados demonstram que novas infecções podem ter ocorrido dentro das instituições penais, uma vez que esses indivíduos permaneceram privados de liberdade no período de um ano entre as coletas. Essas infecções podem ter ocorrido devido às condições precárias de higiene, superlotação, compartilhamento de objetos pessoais e perfurocortantes. Vale ressaltar que poucos participantes responderam à pergunta sobre o uso de drogas injetáveis dentro da instituição penal, o que impossibilita as análises estatísticas para este fator de exposição entre essas novas infecções.

Sororreversão dos marcadores anti-HEV foi observada numa taxa de 7,84/100 pessoas-ano. Apesar de este ter sido o primeiro estudo de sororreversão no Brasil, alguns estudos já foram conduzidos em outros grupos populacionais de outros países e demonstram taxas de sororreversão variáveis. Entretanto, a taxa encontrada no presente estudo foi maior do que as taxas reportadas em pacientes cronicamente infectados por HCV e coinfectedos HIV/HCV 0,88 (SHERMAN *et al.*, 2021) e em população adulta na Alemanha 0,29 (FABER *et al.*, 2018). Esses dados demonstram que os níveis de anticorpos anti-HEV podem diminuir ao longo do tempo e que nem sempre temos uma correlação válida entre imunidade e concentração de anticorpos, limitando o uso exclusivo de anticorpos para o diagnóstico e estudos de prevalência de HEV em populações de baixa endemicidade (LÓPEZ-LÓPEZ *et al.*, 2022). Dados evidenciam que a vacina contra hepatite E induz períodos de imunidade mais longos e maior quantidade de anticorpos do que infecção natural pelo HEV (SU *et al.*, 2017), o que demonstra que a vacinação seja uma boa estratégia de prevenção em populações em situação de vulnerabilidade. Uma vez que os níveis de anticorpos protetores podem variar, principalmente em casos de

infecção natural, devem ser consideradas as possibilidades de um indivíduo apresentar vários episódios de hepatite E clínica ao longo da vida como também a ocorrência de sororreversão, ou detecção em baixos níveis, de anti-HEV IgG após exposição repetida. Mais estudos devem ser conduzidos em diferentes grupos populacionais, uma vez que a ocorrência de sororreversão tem importante impacto nos dados epidemiológicos da hepatite E tanto nos países endêmicos como em não endêmicos, bem como na definição dos intervalos de revacinação (SCHEMMERER *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2015).

Todas as amostras anti-HEV IgM positivas (n=50) deste estudo foram submetidas aos testes moleculares, mas somente em uma amostra foi possível detectar o RNA de HEV. Isso pode ser explicado pelo típico curto período de viremia que acontece em infecções pelo HEV (DALTON *et al.*, 2018; DONNELLY *et al.*, 2017). Todas as amostras da população das comunidades de afrodescendentes também foram submetidas aos testes moleculares para verificar se o HEV estaria circulando nessas comunidades, uma vez que a amostra RNA positiva era da população AFD, assim como a maior taxa de IgM positivos (2,3%) (Tabela 3), todos provenientes da comunidade rural de Furnas dos Dionísios. Porém o RNA de HEV não foi detectado em outras amostras. De fato, é raro identificar RNA de HEV em indivíduos assintomáticos e em região de baixa endemicidade (DALTON *et al.*, 2018; DONNELLY *et al.*, 2017).

Os dados epidemiológicos obtidos demonstram que a infecção pelo HEV é comum na região central e sudeste do Brasil, podendo variar de acordo com o grupo populacional estudado. Uma vez que esta infecção é negligenciada no Brasil e pode causar doenças extra-hepáticas muitas vezes severas, como Síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica, glomerulonefrite, crioglobulinemia, pancreatite, linfoma, meningite, tiroidite e miocardite, medidas preventivas devem ser adotadas. Para isso, é necessário que se conheça a prevalência, incidência, taxas de sororreversão e fatores associados à infecção pelo HEV no Brasil (PISCHKE *et al.*, 2017). Vale ressaltar que é importante que essas informações e dados epidemiológicos sejam conhecidos por grupos de pesquisadores na área de virologia no Brasil e disseminados entre a população, o que pode auxiliar os órgãos de saúde pública a traçar novas estratégias de

prevenção e tratamento, contribuindo com os objetivos gerais de redução da Hepatites Virais até 2030 propostos pela OMS.

Este trabalho apresenta algumas limitações: i) não foi possível acessar os dados das populações PHCV e PVHA para que as análises de fatores de risco fossem realizadas; ii) não foi possível coletar dados referentes aos hábitos de higiene pessoal e hábitos alimentares da maioria das populações estudadas pois foram utilizados biobanco e amostras de biorrepositório; iii) viés de lembrança dos participantes e constrangimento em responder questões relacionadas principalmente ao uso de drogas e atividades sexuais, uma vez que as entrevistas foram realizadas face-a-face. Em contrapartida este estudo constitui a maior investigação da infecção pelo HEV no Brasil. Além disso, é o primeiro estudo de incidência de infecção pelo HEV realizado no Brasil e o primeiro no mundo de incidência do HEV em instituições penais.

Deste modo, o conhecimento da epidemiologia das infecções pelos vírus das hepatites A e E nas populações incluídas neste estudo contribuirá para o fortalecimento da vigilância epidemiológica para essas infecções e a implementação e efetivação de estratégias de diagnóstico oportuno e prevenção dessas enfermidades. Outro benefício é o conhecimento sobre a necessidade de vacinação contra hepatite A na população jovem e medidas de proteção individual contra patógenos de transmissão fecal-oral. Tratando-se de uma pesquisa epidemiológica inovadora por investigar a infecção pelo vírus da hepatite E, ainda pouco esclarecida no Brasil devido à escassez de dados, espera-se que as informações geradas promovam maior conhecimento epidemiológico dessa infecção com relação às diferentes populações e regiões estudadas e facilitem o planejamento de estratégias de prevenção.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência do marcador anti-HAV total observada nos diferentes grupos populacionais estudados foi de 78,6% (IC 95%: 77,1 – 79,9), variando de 66,9% (IC 95%: 61,3 – 72,0) nas comunidades de afrodescendentes a 96,4% (IC 95%: 93,4 – 98,1) na população catadores de materiais recicláveis, ambas em Mato Grosso do Sul;
- A prevalência de exposição ao HEV nos grupos populacionais estudados foi de 9,8% (IC 95%: 9,0 – 10,7), variando de 6,0% (IC 95%: 3,5– 10,2) em imigrantes japoneses e seus descendentes em Mato Grosso do Sul a 14,8% (IC 95%: 11,2 – 19,5) na população catadores de materiais recicláveis em Mato Grosso do Sul;
- Na população de imigrantes japoneses e seus descendentes, a prevalência de anti-HAV total é maior em Mato Grosso do Sul quando comparada com São Paulo (78,9% vs 69,5%; $p=0,005$), porém a prevalência numérica de exposição ao HEV é maior em São Paulo, sem diferença estatística (6,0 vs 8,9; $p=0,156$);
- Observou-se que 13,3% dos indivíduos estudados em Mato Grosso do Sul e 30,5% em São Paulo são suscetíveis à infecção pelo HAV. Essa taxa de suscetibilidade variou de acordo com a faixa etária e grupo populacional estudado;
- Idade maior que 30 anos (AFD e JMS), ter baixa escolaridade (PC, PTB), ter parceiro sexual fixo (JMS), uso irregular do preservativo (AFD), ser do sexo feminino e ter sido recrutado no lixão (PC) e foram associados à presença do marcador anti-HAV total nas populações de MS. Em JSP os fatores associados à essa infecção foram: ter idade maior que 30 anos, não ter nascido na cidade de São Paulo, ser imigrante ou filho de imigrante japonês, não ser descendente de okinawanos e não ter tatuagem;
- Os fatores associados à exposição ao HEV nas populações estudadas foram: idade maior que 30 anos (PTB e JSP), não ter nascido no MS (BD

e PC), baixa escolaridade (PPL, HSHMS), uso regular do preservativo (PTB) e uso de heroína (PPL);

- O RNA de HEV foi detectado em apenas uma amostra, a qual também apresentava marcador Anti-HEV IgG e IgM e era proveniente de comunidades de afrodescendentes, porém não foi possível realizar o sequenciamento para identificação do genótipo;
- O presente estudo constitui a primeira investigação de incidência e sororreversão da infecção pelo HEV em população privada de liberdade no Brasil e as taxas encontradas foram de 1,0/100 pessoas-ano e 7,8/100 pessoas-ano, respectivamente.

8 PERSPECTIVAS

A disseminação dos resultados desta pesquisa dar-se-á por meio de publicações técnico-científicas em revistas indexadas com impacto nacional e internacional, relatórios técnicos para gestores de saúde, comunicações orais e apresentação de resumos em reuniões científicas regionais, nacionais e internacionais. Os manuscritos serão redigidos em diferentes publicações conforme os temas a seguir:

- Prevalência de exposição ao HEV em doadores de sangue no MS (submetido para publicação no *The Brazilian Journal of Infectious Disease*);
- Prevalência de HAV e HEV em comunidades Afrodescendentes em MS;
- Prevalência de HAV e HEV em comunidades de imigrantes japoneses e seus descendentes em MS e SP;
- Prevalência e incidência do HEV em privados de liberdade em MS;
- Prevalência de HAV e HEV em populações de alto risco no MS (o que incluirá as populações PC, PHCV, PVHA e HSHMS).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAVANEL, F. *et al.* HEV infection in French HIV-infected patients. **The Journal of Infection**, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 310–313, 2017.

ABRAVANEL, F. *et al.* Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 624–628, 2013.

ABUTALEB, A.; KOTILIL, S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. **Gastroenterology Clinics of North America**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 191–199, 2020.

AGGARWAL, R.; JAMEEL, S. Hepatitis E. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 2218–2226, 2011.

ALLEN, O. *et al.* A Very Rare Complication of Hepatitis A Infection: Acute Myocarditis-A Case Report with Literature Review. **Case Reports in Medicine**, [s. l.], v. 2018, p. 3625139, 2018.

ANDANI, A. *et al.* Hepatitis A epidemiology in Latin American countries: a 2020 view from a systematic literature review. **Expert Review of Vaccines**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 795–805, 2020.

ARENDS, J. E. *et al.* Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 81–88, 2014.

ASLAN, A. T.; BALABAN, H. Y. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 26, n. 37, p. 5543–5560, 2020.

ASSIS, S. B. *et al.* Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em escolares de município da Amazônia Matogrossense Prevalence of hepatitis A and E virus infection in school children of an Amazonian municipality in Mato Grosso State. **Medicina Tropical**, [s. l.], v. 35, n. 21, p. 155–158, 2002.

BAGULO, H. *et al.* Hepatitis E seroprevalence and risk factors in humans and pig in Ghana. **BMC infectious diseases**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 132, 2022.

BALAYAN, M. S. *et al.* Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. **Intervirology**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 23–31, 1983.

BANDEIRA, L. M. *et al.* High prevalence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants in non-endemic area of Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. e0003691, 2015.

BANDEIRA, L. M. *et al.* HTLV-1 intrafamilial transmission among Japanese immigrants in Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 351–357, 2018.

BANDEIRA, L. M. *et al.* Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in Southeast Brazil: A call for preventive and control responses. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. e0009066, 2021.

BARDE, P. V. *et al.* Circulation of hepatitis A genotype IIIA virus in paediatric patients in central India. **The Indian Journal of Medical Research**, [s. l.], v. 139, n. 6, p. 940–944, 2014.

BAYLIS, S. A. *et al.* Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. **Vox Sanguinis**, [s. l.], v. 103, n. 1, p. 89–90, 2012.

BEZERRA, L. A. *et al.* Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 189, p. 65–68, 2019.

BOHM, K. *et al.* Validation of HAV biomarker 2A for differential diagnostic of hepatitis A infected and vaccinated individuals using multiplex serology. **Vaccine**, [s. l.], v. 35, n. 43, p. 5883–5889, 2017.

BORTOLIERO, A. L. *et al.* Seroprevalence for hepatitis E virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the Regional Blood Bank of Londrina, State of Paraná, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, [s. l.], 2006.

BRICKS, G. *et al.* Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 45–52, 2019.

BRICKS, G. *et al.* Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 85–91, 2018.

BRITO, W. I. de; SOUTO, F. J. D. Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. **Revista Brasileira De Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 23, p. e200073, 2020.

CAPAI, L.; FALCHI, A.; CHARREL, R. Meta-Analysis of Human IgG anti-HEV Seroprevalence in Industrialized Countries and a Review of Literature. **Viruses**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. E84, 2019.

CARRILHO, F. J.; MENDES CLEMENTE, C.; SILVA, L. C. da. Epidemiology of hepatitis A and E virus infection in Brazil. **Gastroenterologia Y Hepatologia**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 118–125, 2005.

CASTANEDA, D. *et al.* From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 27, n. 16, p. 1691–1715, 2021.

CASTRO, V. O. L. *et al.* Evidence of hepatitis E virus infections among persons who use crack cocaine from the Midwest region of Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 151–154, 2019.

CASTRO, L. S. *et al.* HAV infection in Brazilian men who have sex with men: The importance of surveillance to avoid outbreaks. **PloS One**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. e0256818, 2021.

CASTRO, V. O. L.; WEIS-TORRES, S. M. S.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Infecção pelo vírus da hepatite E. *Em: PREVENÇÃO E PROMOÇÃO DA SAÚDE*. Ponta Grossa: Atena Editora, 2019. v. 9, p. 50–79.

CHUFFI, S. *et al.* The Molecular Characterization of Hepatitis A Virus Strains Circulating during Hepatitis A Outbreaks in São Paulo, Brazil, from September 2017 to May 2019. **Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 73, 2021.

COELHO, A. P. F. *et al.* Women waste pickers: living conditions, work, and health. **Revista Gaucha De Enfermagem**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. e57321, 2016.

COLLIER, M. G.; TONG, X.; XU, F. Hepatitis A hospitalizations in the United States, 2002-2011. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 481–485, 2015.

CONG, W. *et al.* Seroprevalence of hepatitis E virus infection in psychiatric patients and control subjects in Shandong Province, eastern China. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 28, p. 70–73, 2014.

COSTA, M. B. *et al.* Seroprevalence of hepatitis E virus in risk populations and blood donors in a referral hospital in the south of Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 6011, 2021.

CRUM-CIANFLONE, N. F. *et al.* Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 203, n. 12, p. 1815–1823, 2011.

DALTON, H. R. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 1256–1271, 2018.

DE ALMEIDA E ARAÚJO, D. C. *et al.* Declining prevalence of hepatitis A and silent circulation of hepatitis E virus infection in southeastern Brazil. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 101, p. 17–23, 2020.

DE MORAES, A. C. P. *et al.* The impact of hepatitis E infection on hepatic fibrosis in liver transplanted patients for hepatitis C infection. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 101587, 2021.

DE OLIVEIRA, J. M. N. S. *et al.* Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 69, p. 41–43, 2018.

DE OLIVEIRA, T. M. *et al.* Recent trends in hepatitis A incidence in Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, n. 8, p. 1343–1349, 2020.

DE PAULA, V. S. *et al.* Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 96, n. 8, p. 1123–1128, 2001.

DEBES, J. D. *et al.* Increased Hepatitis E Virus Seroprevalence Correlates with Lower CD4+ Cell Counts in HIV-Infected Persons in Argentina. **PloS One**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. e0160082, 2016.

DI COLA, G. *et al.* Foodborne transmission of hepatitis A and hepatitis E viruses: A literature review. **International Journal of Food Microbiology**, [s. l.], v. 338, p. 108986, 2021.

DO NASCIMENTO, R. S. *et al.* Hepatitis E Virus in People Who Use Crack-Cocaine: A Cross-Sectional Study in a Remote Region of Northern Brazil. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 926, 2021.

DONNELLY, M. C. *et al.* Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 126–141, 2017.

ECHEVARRÍA, J.-M. Light and Darkness: Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among the General Population. **Scientifica**, [s. l.], v. 2014, p. 481016, 2014.

FABER, M. *et al.* Hepatitis E virus seroprevalence, seroincidence and seroreversion in the German adult population. **Journal of Viral Hepatitis**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 752–758, 2018.

FARSHADPOUR, F. *et al.* Prevalence, risk factors and molecular evaluation of hepatitis E virus infection among pregnant women resident in the northern shores of Persian Gulf, Iran. **PloS One**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. e0191090, 2018.

FEINSTONE, S. M. History of the Discovery of Hepatitis A Virus. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. a031740, 2019.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A. Z.; PURCELI, R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 182, n. 4116, p. 1026–1028, 1973.

FERNANDES, F. R. P. *et al.* Syphilis infection, sexual practices and bisexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: a cross-sectional study. **Sexually Transmitted Infections**, [s. l.], v. 91, n. 2, p. 142–149, 2015.

FERREIRA, A. C. *et al.* Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Archives of Virology**, [s. l.], v. 163, n. 1, p. 43–49, 2018.

FERRIS, A. A. *et al.* Faecal antigen in viral hepatitis. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 2, n. 7666, p. 243–244, 1970.

FOCACIA, null *et al.* Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of São Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 2, n. 6, p. 269–284, 1998.

FONSECA, J. C. F. da. [History of viral hepatitis]. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 322–330, 2010.

FOSTER, M. *et al.* Hepatitis A Virus Outbreaks Associated with Drug Use and Homelessness - California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, [s. l.], v. 67, n. 43, p. 1208–1210, 2018.

FRANÇA, A. de O. *et al.* Anti-Leishmania antibodies in blood donors from the Midwest region of Brazil. **Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 627–630, 2013.

FRANCO, E. *et al.* Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. **World Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 68–73, 2012.

FREITAS, N. R. de *et al.* Hepatitis E seroprevalence and associated factors in rural settlers in Central Brazil. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 675–679, 2017.

FREITAS, S. Z. *et al.* HIV and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the Midwest Region of Brazil. **Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 517–524, 2014a.

FREITAS, S. Z. *et al.* Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis B infection among HIV-infected patients in the State of MS, Central Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 473–480, 2014b.

GALIANA, C. *et al.* Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 1012–1015, 2008.

GALLEGO, M. *et al.* Impact of Acute Hepatitis A Virus (HAV) Infection on HIV Viral Load in HIV-Infected Patients and Influence of HIV Infection on Acute HAV Infection. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill.: 2002)**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 40–42, 2011.

GENG, Y. *et al.* Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. **Hepatitis Monthly**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. e15618, 2014.

GONÇALES, N. S. *et al.* Hepatitis E virus immunoglobulin G antibodies in different populations in Campinas, Brazil. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 813–816, 2000.

GRECO, L. *et al.* HEV and HAV seroprevalence in men that have sex with men (MSM): An update from Milan, Italy. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 90, n. 8, p. 1323–1327, 2018.

HAFFAR, S.; BAZERBACHI, F.; LAKE, J. R. Making the case for the development of a vaccination against hepatitis E virus. **Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 311–316, 2015.

HARDTKE, S. *et al.* Risk factors and seroprevalence of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002-2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 90, n. 12, p. 1856–1862, 2018.

HARTL, J. *et al.* Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. **Viruses**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. E211, 2016.

HASSING, R. J. *et al.* Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 408–410, 2014.

HERING, T. *et al.* Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], 2014.

HORN, J. *et al.* Epidemiologic estimates of hepatitis E virus infection in European countries. **The Journal of Infection**, [s. l.], v. 77, n. 6, p. 544–552, 2018.

HSIEH, S. Y. *et al.* Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 3828–3834, 1999.

HUANG, S. *et al.* Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. **PloS One**, [s. l.], v. 5, n. 10, p. e13560, 2010.

HUTIN, Y. J. *et al.* Multiple modes of hepatitis A virus transmission among methamphetamine users. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 152, n. 2, p. 186–192, 2000.

INNIS, B. L. *et al.* Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. **JAMA**, [s. l.], v. 271, n. 17, p. 1328–1334, 1994.

IZQUIERDO, L. *et al.* Prevalence of hepatitis E virus and reassessment of HIV and other hepatitis virus seroprevalences among French prison inmates. **PloS One**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. e0218482, 2019.

JACOBSEN, K. H. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. a031716, 2018.

JOSHI, M. S. *et al.* Exploring the concurrent presence of hepatitis A virus genome in serum, stool, saliva, and urine samples of hepatitis A patients. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [s. l.], v. 78, n. 4, p. 379–382, 2014.

JOTHIKUMAR, N. *et al.* A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 65–71, 2006.

KAMAR, N. *et al.* Hepatitis E virus infection. **Nature Reviews. Disease Primers**, [s. l.], v. 3, p. 17086, 2017.

KAMILI, S. Toward the development of a hepatitis E vaccine. **Virus Research**, [s. l.], v. 161, n. 1, p. 93–100, 2011.

KEANE, F. *et al.* Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. **HIV medicine**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 83–88, 2012.

KHURROO, M. S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 818–824, 1980.

KHURROO, M. S.; KAMILI, S.; KHURROO, M. S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. **Journal of Viral Hepatitis**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 519–523, 2009.

KHURROO, Mohammad S.; KHURROO, Mehnaaz S.; KHURROO, N. S. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. **Viruses**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. E253, 2016.

KIESSLICH, D.; ROCHA JÚNIOR, J. E.; CRISPIM, M. A. Prevalence of hepatitis E virus antibodies among different groups in the Amazonian basin. **Transactions**

of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, [s. l.], v. 96, n. 2, p. 215, 2002.

KODANI, M. *et al.* Rapid and sensitive approach to simultaneous detection of genomes of hepatitis A, B, C, D and E viruses. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 260–264, 2014.

KOFAHL*, M. *et al.* Vaccine-Preventable Infections in Childcare Workers. **Deutsches Ärzteblatt International**, [s. l.], v. 117, n. 21, p. 365–372, 2020.

KOMOLMIT, P. *et al.* Clinical significance of post-liver transplant hepatitis E seropositivity in high prevalence area of hepatitis E genotype 3: a prospective study. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 7352, 2020.

KOURKOUNTI, S. *et al.* Prevalence and titre of antibodies against Hepatitis A virus in HIV-infected men having sex with men in Greece. **Le Infezioni in Medicina: Rivista Periodica Di Eziologia, Epidemiologia, Diagnostica, Clinica E Terapia Delle Patologie Infettive**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 206–212, 2014.

KOZLOWSKI, A. G. *et al.* Prevalence of hepatitis A virus infection in Afro-Brazilian isolated communities in Central Brazil. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 102, n. 1, p. 121–123, 2007.

KUMAR, S. *et al.* Hepatitis E virus: the current scenario. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. e228-233, 2013.

LEE, G.-H. *et al.* Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 150, n. 2, p. 355-357.e3, 2016.

LHOMME, S. *et al.* Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. E331, 2020.

LI, P. *et al.* The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. **Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver**, [s. l.], v. 40, n. 7, p. 1516–1528, 2020.

LIMA, L. R. *et al.* Evidence of hepatitis A virus person-to-person transmission in household outbreaks. **PloS One**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. e102925, 2014.

LIMA, L. A. *et al.* Hepatitis B: changes in epidemiological features of Afro-descendant communities in Central Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 6708, 2020.

LIN, K.-Y. *et al.* Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 23, n. 20, p. 3589–3606, 2017.

LÓPEZ-LÓPEZ, P. *et al.* Seroreversion of IgG anti-HEV in HIV cirrhotic patients: A long-term multi-sampling longitudinal study. **Transboundary and Emerging Diseases**, [s. l.], 2022.

LYRA, A. C. *et al.* HEV, TTV and GBV-C/HGV markers in patients with acute viral hepatitis. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 767–775, 2005.

MACCALLUM, F. O. Hepatitis. **British Medical Bulletin**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 221–225, 1953.

MARTINS, R. M. B. *et al.* Seroprevalence of hepatitis E antibodies in a population of recyclable waste pickers in Brazil. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], 2014.

MATEOS-LINDEMANN, M. L. *et al.* Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 71–74, 2014.

MCKNIGHT, K. L.; LEMON, S. M. Hepatitis A Virus Genome Organization and Replication Strategy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. a033480, 2018.

MEESTER, M. *et al.* Infection dynamics and persistence of hepatitis E virus on pig farms - a review. **Porcine Health Management**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 16, 2021.

MELLO, V. M. *et al.* Increase in Hepatitis A Cases Linked to Imported Strains to Rio de Janeiro, Brazil: A Cross-Sectional Study. **Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 303, 2022.

MENG, X. J. *et al.* A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 94, n. 18, p. 9860–9865, 1997.

MIGUERES, M. *et al.* No evidence of sexual transmission of HEV among individuals using HIV pre-exposure prophylaxis. **Journal of Viral Hepatitis**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 1495–1501, 2020.

MIGUERES, M.; LHOMME, S.; IZOPET, J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1900, 2021.

MIRAZO, S. *et al.* Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**, [s. l.], v. 6, p. 45–59, 2014a.

MIRAZO, S. *et al.* Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**, [s. l.], v. 6, p. 45–59, 2014b.

MORAES, D. F. da S. D. *et al.* Systematic Review of Hepatitis E Virus in Brazil: A One-Health Approach of the Human-Animal-Environment Triad. **Animals: an open access journal from MDPI**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 2290, 2021.

MOSS DA SILVA, C. *et al.* Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 86, p. 114–121, 2019.

MOTTA-CASTRO, A. R. C. *et al.* Hepatitis B virus infection in isolated Afro-Brazilian communities. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 188–193, 2005.

MUECKE, C. J. *et al.* Hepatitis A seroprevalence and risk factors among day-care educators. **Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique Et Experimentale**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 259–264, 2004.

MUSHAHWAR, I. K. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 646–658, 2008.

NELSON, N. P. *et al.* Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 1–38, 2020.

NIMGAONKAR, I. *et al.* Hepatitis E virus: advances and challenges. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 96–110, 2018.

O'CONNOR, L. *et al.* Extensive hepatitis A outbreak in an urban childcare facility in Ireland, associated with considerable adult morbidity. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 146, n. 6, p. 705–711, 2018.

ONCU, Serkan *et al.* Prevalence and risk factors for HEV infection in pregnant women. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. CR36-39, 2006.

PANDA, S. K.; THAKRAL, D.; REHMAN, S. Hepatitis E virus. **Reviews in Medical Virology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 151–180, 2007.

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

PANG, L. *et al.* Short report: hepatitis E infection in the Brazilian Amazon. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 347–348, 1995.

PARANÁ, R. *et al.* Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Northeastern Brazil: etiology and natural history. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 289–293, 1999.

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**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 60–61, 1997.

PASSOS, A. M. *et al.* First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 85, n. 4, p. 615–619, 2013.

PASSOS-CASTILHO, A. M. *et al.* Hepatitis E virus infection in Brazil: Results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], 2015.

PASSOS-CASTILHO, A. M. *et al.* Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], 2016a.

PASSOS-CASTILHO, A. M. *et al.* High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil; High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. **Journal of Medical Virology J. Med. Virol**, [s. l.], v. 88, n. 88, 2016b.

PASSOS-CASTILHO, A. M. *et al.* High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 535–539, 2017.

PAULY, M. D.; KAMILI, S.; HAYDEN, T. M. Impact of nucleic acid extraction platforms on hepatitis virus genome detection. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 273, p. 113715, 2019.

PÉREZ-GRACIA, M. T. *et al.* Current Knowledge on Hepatitis E. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 117–126, 2015.

PÉREZ-GRACIA, M. T.; SUAY-GARCÍA, B.; MATEOS-LINDEMANN, M. L. Hepatitis E and pregnancy: current state. **Reviews in Medical Virology**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. e1929, 2017.

PÉREZ-SAUTU, U. *et al.* Molecular epidemiology of hepatitis A virus infections in Catalonia, Spain, 2005-2009: circulation of newly emerging strains. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 98–102, 2011.

PISCHKE, S. *et al.* Hepatitis E virus: Infection beyond the liver?. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 66, n. 5, p. 1082–1095, 2017.

PRIMADHARSINI, P. P.; NAGASHIMA, S.; OKAMOTO, H. Mechanism of Cross-Species Transmission, Adaptive Evolution and Pathogenesis of Hepatitis E Virus. **Viruses**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 909, 2021.

PUGA, M. A. M. *et al.* Prevalence and Incidence of HCV Infection among Prisoners in Central Brazil. **PloS One**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. e0169195, 2017.

PUGA, M. A. M. *et al.* Screening for HBV, HCV, HIV and syphilis infections among bacteriologically confirmed tuberculosis prisoners: An urgent action required. **PloS One**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. e0221265, 2019.

PUJOL, F. H. *et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 234–236, 1994.

PUOTI, M. *et al.* The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients. **Seminars in Liver Disease**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 103–113, 2012.

PURDY, M. A.; KHUDYAKOV, Y. E. Evolutionary history and population dynamics of hepatitis E virus. **PloS One**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. e14376, 2010.

RAJI, Y. E. *et al.* Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 499–512, 2022.

RAPICETTA, M. *et al.* Hepatitis E virus and hepatitis A virus exposures in an apparently healthy high-risk population in Italy. **Infection**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 69–76, 2013.

REGAN, D. G. *et al.* Estimating the critical immunity threshold for preventing hepatitis A outbreaks in men who have sex with men. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 144, n. 7, p. 1528–1537, 2016.

REYES, G. R. *et al.* Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 247, n. 4948, p. 1335–1339, 1990.

REZENDE, G. R. *et al.* Prevalence, incidence and associated factors for HBV infection among male and female prisoners in Central Brazil: A multicenter study. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, [s. l.], v. 96, p. 298–307, 2020.

RIEDMANN, E. M. Chinese biotech partnership brings first hepatitis E vaccine to the market. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 1743–1744, 2012.

ROUMELIOTOU, A. *et al.* Intrafamilial clustering of hepatitis A. **Infection**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 96–98, 1994.

RUBIA DE FREITAS, N. *et al.* Hepatitis E virus infection in patients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis in Central Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, [s. l.], p. 1–5, 2016.

SALISBURY-AFSHAR, E. M.; RICH, J. D.; ADASHI, E. Y. Vulnerable Populations: Weathering the Pandemic Storm. **American Journal of Preventive Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 892–894, 2020.

SANTOS, D. C. M. dos *et al.* Seroepidemiological markers of enterically transmitted viral hepatitis A and E in individuals living in a community located in the North Area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 97, n. 5, p. 637–640, 2002.

SATAKE, M. *et al.* Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. **Transfusion**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 280–288, 2017.

SATO, T. Sequentially-occurring transmission of hepatitis A in a family. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 155, n. 4, p. 387–388, 1988.

SCHEMMERER, M. *et al.* Time course of hepatitis E-specific antibodies in adults. **Journal of Viral Hepatitis**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 75–79, 2017.

SCHWARTZ, E. *et al.* Hepatitis E virus infection in travelers. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 1312–1314, 1999.

SEEFF, L. B. *et al.* A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 316, n. 16, p. 965–970, 1987.

SHERMAN, K. E. *et al.* Hepatitis E Infection in a Longitudinal Cohort of Hepatitis C Virus and HCV/HIV Coinfected Persons. **AIDS research and human retroviruses**, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 534–541, 2021.

SHIN, E.-C.; JEONG, S.-H. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. a031708, 2018.

SHRESTHA, M. P. *et al.* Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 356, n. 9, p. 895–903, 2007.

SILVA, S. M. T. da *et al.* Prevalence of hepatitis E virus antibodies in individuals exposed to swine in Mato Grosso, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 107, n. 3, p. 338–341, 2012.

SLAVOV, S. N. *et al.* Prevalence of hepatitis E virus infection in multiple transfused Brazilian patients with thalassemia and sickle cell disease. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 91, n. 9, p. 1693–1697, 2019.

SMITH, D. B. *et al.* Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). **The Journal of General Virology**, [s. l.], v. 101, n. 7, p. 692–698, 2020.

SOORYANARAIN, H.; MENG, X.-J. Swine hepatitis E virus: Cross-species infection, pork safety and chronic infection. **Virus Research**, [s. l.], v. 284, p. 197985, 2020.

SOUTO, F. J. *et al.* Short report: further evidence for hepatitis E in the Brazilian Amazon. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 149–150, 1997.

SOUTO, F. J. D.; DE BRITO, W. I.; FONTES, C. J. F. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. **Vaccine**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 771–775, 2019.

SOUTO, F. J.; FONTES, C. J. Prevalence of IgG-class antibodies against hepatitis E virus in a community of the southern Amazon: a randomized survey. **Annals of tropical medicine and parasitology**, [s. l.], v. 92, n. 5, p. 623–625, 1998.

SOUZA, A. J. S. de *et al.* Hepatitis E virus infection among rural Afro-descendant communities from the eastern Brazilian Amazon. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 803–807, 2018.

SOUZA, A. J. S. de *et al.* Serological and molecular retrospective analysis of hepatitis E suspected cases from the Eastern Brazilian Amazon 1993-2014. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, [s. l.], v. 52, p. e20180465, 2019.

SPADA, E. *et al.* A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. **Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 413–421, 2018.

SPADA, E. *et al.* Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. **Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue**, [s. l.], p. 1–5, 2019.

SU, Y.-Y. *et al.* Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 336.e1-336.e4, 2017.

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

TEIXEIRA, J. *et al.* Prevalence of hepatitis E virus antibodies in workers occupationally exposed to swine in Portugal. **Medical Microbiology and Immunology**, [s. l.], v. 206, n. 1, p. 77–81, 2017.

TESSÉ, S. *et al.* Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: first autochthonous hepatitis E infection in France. **Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 197–200, 2012.

TRINTA, K. S. *et al.* Hepatitis E Virus Infection in Selected Brazilian Populations. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], 2001.

UNGO, J. R. *et al.* Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 157, n. 6 Pt 1, p. 1871–1876, 1998.

VAN DER POEL, W. H. M. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. **Current Opinion in Virology**, [s. l.], v. 4, p. 91–96, 2014.

VAUGHAN, G. *et al.* Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. **Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, p. 227–243, 2014.

VELAVAN, T. P. *et al.* Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine. **Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1462–1473, 2021.

VICTOR, J. C. *et al.* The increasing prominence of household transmission of hepatitis A in an area undergoing a shift in endemicity. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 134, n. 3, p. 492–497, 2006.

VITRAL, C. L. *et al.* Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 458, 2014.

VITRAL, C. L. *et al.* Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 117–122, 2005.

WAISEL, D. B. Vulnerable populations in healthcare. **Current Opinion in Anaesthesiology**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 186–192, 2013.

WANG, X. *et al.* Hepatitis A virus and the origins of picornaviruses. **Nature**, [s. l.], v. 517, n. 7532, p. 85–88, 2015.

WEIS-TORRES, S. M. D. S. *et al.* High level of exposure to hepatitis B virus infection in a vulnerable population of a low endemic area: A challenge for vaccination coverage. **International journal of infectious diseases: IJID**:

official publication of the International Society for Infectious Diseases, [s. l.], v. 90, p. 46–52, 2020.

WOLFF, A. *et al.* Stability of hepatitis E virus at different pH values. **International Journal of Food Microbiology**, [s. l.], v. 325, p. 108625, 2020.

WOOTEN, D. A. Forgotten but Not Gone: Learning From the Hepatitis A Outbreak and Public Health Response in San Diego. **Topics in Antiviral Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 117–121, 2019.

WU, T. *et al.* Hepatitis E vaccine development: a 14 year odyssey. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 823–827, 2012.

XIMENES, R. A. de A. *et al.* Modelling the force of infection for hepatitis A in an urban population-based survey: a comparison of transmission patterns in Brazilian macro-regions. **PloS One**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. e94622, 2014.

YANG, Y. *et al.* Preparation and Immune Effect of HEV ORF2 P206@PLGA Nanoparticles. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 595, 2022.

ZHANG, Wenjing *et al.* A Cross-Species Transmission of a Camel-Derived Genotype 8 Hepatitis E Virus to Rabbits. **Pathogens**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1374, 2021.

ZHANG, Wei *et al.* A Focused Review on Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis. **Gastroenterology Research**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 139–156, 2021.

ZHANG, J. *et al.* Analysis of hepatitis E virus neutralization sites using monoclonal antibodies directed against a virus capsid protein. **Vaccine**, [s. l.], v. 23, n. 22, p. 2881–2892, 2005.

ZHANG, J. *et al.* Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 372, n. 10, p. 914–922, 2015.

ZHAO, Y. *et al.* A preliminary cost-effectiveness analysis of hepatitis E vaccination among pregnant women in epidemic regions. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], p. 0, 2016.

ZHU, F.-C. *et al.* Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 376, n. 9744, p. 895–902, 2010.

ZORZETTO, R. *et al.* Unusual high prevalence of antibodies to hepatitis E virus in South Brazil. **FEMS microbiology letters**, [s. l.], v. 368, n. 13, p. fnab076, 2021.

WHO – World Health Organization. *Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men – European Region and the Americas*. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/don/07-june-2017-hepatitis-a/en/>>. Acesso em: 17 jan. 2018.

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS E MOLECULARES DAS HEPATITES A e E EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS.

Pesquisador: Ana Rita Coimbra Motta de Castro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28377719.3.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.410.223

Apresentação do Projeto:

Considerando a relevância das hepatites A e E, associada às condições comportamentais favoráveis para transmissão do HAV e do HEV em que as populações vulneráveis estão expostas, este projeto de pesquisa que tem como objetivos caracterizar aspectos epidemiológicos, imunológicos e moleculares das infecções pelos vírus das hepatites A e E em grupos populacionais em situação de elevada vulnerabilidade. O desenvolvimento da pesquisa na Division of Viral Hepatitis/NCHHSTP do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) possibilitará o intercâmbio técnico-científico entre países com diferentes características epidemiológicas, econômicas e culturais. Bem como a internacionalização da UFMS e divulgação de dados científicos realizados no Brasil para que outros pesquisadores possam ter acesso a esses dados e, assim, consolidar parcerias científicas e colaborações para que novos estudos sejam propostos e novas técnicas implantadas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Estudar os aspectos epidemiológicos, imunológicos e moleculares das infecções causadas pelos vírus das hepatites A e E em grupos populacionais em situação de elevada vulnerabilidade.

Objetivos Específicos

a) Estimar a prevalência das infecções causadas por HAV e HEV em catadores de materiais recicláveis, Afrodescendentes remanescentes de quilombos, homens de fazer sexo com homens,

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias çHércules Maymoneç ç 1º andar

Bairro: Pioneiros

CEP: 70.070-900

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: (67)3345-7187

Fax: (67)3345-7187

E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.410.223

população trans/travestis, privados de liberdade, HIV-infectados, HCV-infectados, privados de liberdade TB-infectados, e ainda em imigrantes japoneses e seus descendentes de Mato Grosso do Sul e da região metropolitana de São Paulo;

- b) Investigar os fatores associados à essas infecções nas populações estudadas;
- c) Identificar os principais genótipos/subtipos de HAV e HEV circulantes nessas populações;
- d) Verificar a ocorrência de redes de transmissão do HAV e HEV entre os indivíduos pertencentes aos diferentes grupos populacionais estudados;
- e) Verificar a situação de imunização contra hepatite A nas populações estudadas;
- f) Verificar a ocorrência de coinfeção HEV/HIV; HEV/HBV; HEV/HCV; HEV/HTLV e HEV/TB;
- g) Realizar treinamento em novas tecnologias e ensaios laboratoriais, para que sejam aplicados aos projetos brasileiros;
- h) Fortalecer a capacidade de gerenciar, aplicar, realizar e interpretar técnicas laboratoriais modernas na área da biologia molecular;
- i) Propiciar troca de experiências entre laboratórios de países com realidades culturais, econômicas, sociais e epidemiológicas diferentes, a fim de oportunizar o intercâmbio de alunos e pesquisadores entre as instituições internacionais envolvidas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos: Este projeto utilizará apenas banco de dados e de amostras. Será mantida em sigilo a identidade dos participantes, e portanto riscos mínimos à quebra de sigilo dos dados. O material utilizado na realização dos testes será descartado em recipiente apropriado para posterior coleta pública de material hospitalar.

Benefícios: Divulgação de resultados epidemiológicos, os quais são imprescindíveis para delineamento de novas estratégias de prevenção e controle dessas infecções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com importante impacto social e relevante a temática abordada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente anexados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este projeto de pesquisa está aprovado na Plataforma Brasil e a pesquisadora anexou uma

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias çHércules Maymoneç ç 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.410.223

emenda, juntamente com documentos, justificando a importância do uso de amostras de doadores de sangue provenientes de projetos aprovados por este comitê sob os números 0037.0.049.049-11 e 27706914.5.0000.0021. Mediante a explicação anexada, a emenda está aprovada neste CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

CONSIDERAR DURANTE A PANDEMIA CAUSADA PELO SARS-CoV-2:

Solicitamos aos pesquisadores que se atentem e obedeçam as medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os participantes para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE, incidindo sobre o cronograma da pesquisa e outros.

Orientamos ao pesquisador na situação em que tenha seu projeto de pesquisa aprovado pelo CEP e em decorrência do contexto necessite alterar seu cronograma de execução, que faça a devida "Notificação" via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER PENDENTE, CONSIDERAR:

Cabe ao pesquisador responsável encaminhar as respostas ao parecer pendente, por meio da Plataforma Brasil, em até 30 dias a contar a partir da data de sua emissão. As respostas às pendências devem ser apresentadas em documento à parte (CARTA RESPOSTA). Ressalta-se que deve haver resposta para cada uma das pendências apontadas no parecer, obedecendo a ordenação deste. A carta resposta deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Observamos que para serem apreciados nas reuniões ordinárias do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/UFMS), os protocolos de pesquisa devem ser submetidos com 15 dias de antecedência. A data prevista da próxima reunião, definida em calendário, é 14/12/2020.

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias /a contar a partir da

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias çHércules Maymoneç ç 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.410.223

data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos “copiar” e “colar” em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser “colado”.

Observamos que para serem apreciados nas reuniões ordinárias do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/UFMS), os protocolos de pesquisa devem ser submetidos com 15 dias de antecedência. A data prevista da próxima reunião, definida em calendário, é 14/12/2020.

EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1630686_E1.pdf	04/11/2020 13:49:05		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Anexo2_1_uso_amstras_dados_emen da_doadores.pdf	04/11/2020 13:44:17	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Outros	Justificativa_emenda_doadores.pdf	04/11/2020 13:43:56	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_uso_material_bio_dados.pdf	16/03/2020 18:13:05	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HAV_HEV_CDC_etica1.docx	16/03/2020 18:09:54	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Declaração do Patrocinador	Anexo_7_financeiro.pdf	10/12/2019 16:23:22	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias çHércules Maymone ç ç 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.410.223

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Anexo_3_uso_banco.pdf	10/12/2019 16:22:20	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Anexo_2_autoriza_dados.pdf	10/12/2019 16:20:57	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Anexo_1_autoriza_amostra.pdf	10/12/2019 16:20:49	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anexo_4_declaracao_FACFAN.pdf	10/12/2019 16:20:17	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10/12/2019 16:19:55	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anexo_5_CDC.pdf	03/12/2019 17:03:17	Ana Rita Coimbra Motta de Castro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 19 de Novembro de 2020

Assinado por:
MAURINICE EVARISTO WENCESLAU
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias çHércules Maymoneç ç 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br