

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS EM
GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) E SEUS
DETERMINANTES EM POPULAÇÕES DE RISCO NO ESTADO DO RIO
GRANDE DO SUL**

MARISA BOFF COSTA

Tese de doutorado

PORTO ALEGRE, JULHO 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS EM
GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) E SEUS
DETERMINANTES EM POPULAÇÕES DE RISCO NO ESTADO DO RIO
GRANDE DO SUL**

MARISA BOFF COSTA

Orientador: Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Doutor.

PORTO ALEGRE, BRASIL
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Boff Costa, Marisa
SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) E SEUS
DETERMINANTES EM POPULAÇÕES DE RISCO NO ESTADO DO RIO
GRANDE DO SUL / Marisa Boff Costa. -- 2019.
156 f.
Orientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Hepatite E. 2. Prevalência. 3.
Imunocomprometidos. 4. Usuários de crack. 5. Doadores
de sangue. I. Reis Álvares-da-Silva, Mário, orient.
II. Título.

“Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

Para meu saudoso pai João Maria. Lembro-me do misto de alegria e tristeza que senti quando, um mês após a sua partida, fui desafiada a mais esta missão. Não pude lhe contar e ver nos seus olhos o orgulho que certamente demonstraria. Sinto, no entanto, seu suporte constante, impregnado na consciência moral que pauta meus passos diariamente.

Minha mãe, Josefina, em tudo o que me acontece encontro o teu amor. És minha fortaleza e inspiração. Obrigada.

Para minhas irmãs, Raquel e Thaise, meus cunhados e meu sobrinho. A todos vocês dedico a alegria do sorriso fácil que este momento proporciona.

A você, André, meu maior incentivador. A você, e a tudo que ainda virá, dedico todo o meu amor e sentimento de dever cumprido.

A Deus pela inspiração.

AGRADECIMENTO

Aprender é um ato de humildade, assim como reconhecer que, ao longo da trajetória, a união de mãos e mentes pensantes converge a conquistas. Muitos foram os desafios enfrentados no decorrer deste trabalho. Sorte minha poder contar com o apoio de amigos, colegas, mestres e familiares.

Agradeço especialmente ao o meu orientador, Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva. A ele devo muito mais do um simples muito obrigada. Por tudo o que me ensinou, devo respeito, admiração e amizade sincera. Continuarei a me inspirar na sua maestria em ensinar. Obrigada por me propor o desafio de estudar Hepatite E, ainda tão negligenciada em nosso meio, e por me fazer acreditar que valeria a pena.

Há alguns anos fui acolhida por um grupo de trabalho que permitiu meu crescimento profissional, aprendizado constante e amizade leal. Cultivo um imenso carinho pelo grupo NUCLIVAC e agradeço por toda a sustentação neste trabalho.

À estrutura do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), especialmente ao Centro de Pesquisa Clínica e ao Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia e suas equipes, por facilitarem a execução do trabalho. Agradeço a Enfermeira Soraia Arruda pelo auxílio na captação dos pacientes do grupo transplante.

Ao bolsista de iniciação científica Gustavo Hirata pelo auxílio na composição do banco de dados e à colega Larisse Longo pela condução das análises sorológicas.

Ao centro de pesquisa em Álcool e Drogas do HCPA pelo compartilhamento de informações e pela discussão dos resultados finais, especialmente aqueles que envolvem a população de usuários de crack.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical da Universidade de São Paulo, pela parceria desde a idealização do projeto até a discussão dos resultados. Agradeço especialmente a Dra. Michele S. Gomes-Gouvêa por todo suporte técnico e científico e pela análise crítica na fase final do estudo.

Agradeço, por fim, com todo o carinho, aos meus familiares por compreenderem a ausência que a dedicação a este projeto demandou.



SUMÁRIO	8
LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE TABELAS	15
RESUMO	17
ABSTRACT	20
1 INTRODUÇÃO	23
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
2.1 Epidemiologia.....	27
2.2 O vírus da Hepatite E.....	31
2.2.1 Genótipos virais.....	32
2.2.2 Formas de transmissão	34
2.3 Diagnóstico.....	35
2.3.1 Screening viral	35
2.3.2 Detecção de anticorpos anti-HEV.....	37
2.3.3 Detecção e quantificação do RNA viral	38
2.3.4 Detecção do antígeno de capsídeo	39
2.4 Populações de risco.....	39
2.5 Aspectos clínicos.....	41
2.5.1 Infecção aguda	43
2.5.2 Infecção crônica	43
2.5.3 Manifestações extra-hepáticas	44
2.6 Tratamento da Hepatite E	44
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	46
4 QUESTÃO DE PESQUISA	48
5 HIPÓTESE CONCEITUAL	50
6 OBJETIVOS.....	52
Objetivo geral.....	53
Objetivos específicos.....	53
REFERÊNCIAS	54

7	ARTIGO EM INGLÊS (1).....	65
	SEROPREVALENCE OF HEPATITIS E VIRUS IN POPULATIONS OF RISK AND BLOOD DONORS IN THE SOUTH OF BRAZIL	66
8	ARTIGO EM PORTUGUÊS (2).....	84
	ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO AO USO DE CRACK E SOROPREVALÊNCIA DE VÍRUS DA HEPATITE E.....	85
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
10	ANEXOS	109

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotranferase

CDC – Centers for disease control and prevention

ELISA – ensaio de imunoabsorção enzimática

EU – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

GGT – gama-glutamilttransferase

GT – genótipo

HBV – vírus da hepatite B

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCV – vírus da hepatite C

HEV – vírus da hepatite E

HEV-Ag – antígeno de capsídeo HEV

HIV – vírus da imunodeficiência humana

IgG – imunoglobulina G

IgM – imunoglobulina M

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORFs – open read frames

PCR – reação em cadeia da polimerase

RNA – ácido ribonucléico

UTR – regiões não traduzidas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de apresentações de estudos em congressos internacionais	25
Figura 2 - Estrutura do vírus da Hepatite E (HEV) e seu genoma de RNA	32
Figura 3 - Marcadores de infecção por HEV	36
Figura 4 - Algoritmo diagnóstico de infecção por HEV	36
Figura 5 - Curso clínico da infecção pelo HEV	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudos de prevalência do HEV no Brasil.....	30
Tabela 2 - Genótipos do HEV em diferentes reservatórios	33

Introdução: A hepatite associada à infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) é a principal causa de hepatite aguda no mundo. Os resultados de prevalência revelam uma alta heterogeneidade em relação à soropositividade do Anti-HEV, levando a concluir que os determinantes das estimativas, incluindo o ensaio e população de risco, devem ser considerados ao interpretar a epidemiologia do HEV e seu impacto. A infecção pelo HEV em humanos é habitualmente assintomática. Apenas uma minoria desenvolve sintomas de hepatite aguda. Pacientes imunossuprimidos podem falhar na eliminação do vírus e, portanto são considerados de risco para a evolução à doença. O objetivo deste estudo foi avaliar a soroprevalência de hepatite E em populações de risco comparando seus resultados aos obtidos em doadores de sangue descrevendo as características demográficas da população. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal em indivíduos adultos de distintas populações de risco incluindo usuários de crack (CK), moradores de uma região de baixa condição socioambientais (VL), pacientes cirróticos (CIR) e pacientes transplantados de fígado (LT) em comparação com doadores de sangue (DS). Foi utilizado teste Wantai[®] Elisa Anti-HEV para a determinação de sorologia e teste *in house* para o RNA-PCR. **Resultado:** Um total de 400 participantes foi incluído. A idade média foi de 47,3±15,8 anos e 65,6% eram do sexo masculino. O anti-HEV IgG foi positivo em 19,5% da amostra total, atingindo a maior taxa no grupo CIR, 22,5%, seguida por CK, LT e VL (20%, 18,7% e 17,5%, respectivamente). A soroprevalência encontrada no grupo DS foi de 18,7% (p=NS). Anti-HEV IgM foi positivo em apenas 1,5% da amostra (6/400). Nenhuma amostra de sangue ou fezes foi positiva para RNA-HEV. No grupo crack, a contaminação por HEV esteve relacionada à idade, ao início do uso de drogas em idade mais precoce

($p=0,024$) e à gravidade do consumo de álcool, tabaco e crack ($p<0,05$). Fatores como higiene, histórico prévio de prisão e situação de rua não foram associados à presença do vírus. Após o ajuste para a variável idade, a soroprevalência do HEV demonstrou ser 11% menor para cada ano a mais na idade do primeiro uso de álcool (RP=0,89; IC 95%=0,80-0,98; $p=0,025$).

Discussão: A soroprevalência relatada neste estudo figura entre as mais altas taxas já encontradas no Brasil. A intensa investigação diagnóstica, incluindo análise molecular integral nas amostras de soro, plasma e fezes de pacientes cirróticos e transpladatos hepáticos demosntrou que, embora circulante no país, o HEV não parece ser um problema na população brasileira, mesmo em indivíduos imunocomprometidos. **Conclusão:** Os resultados de soroprevalência relatados neste estudo indicam que o HEV circula em nosso meio em taxas similares àquelas encontradas em áreas endêmicas. Entretanto, confirmando achados de outros estudos nacionais, não foi detectado qualquer caso de doença ativa.

ABSTRACT

Background: Hepatitis associated with hepatitis E virus (HEV) infection is the leading cause of acute hepatitis worldwide. Prevalence results show a high heterogeneity in relation to the anti-HEV seropositivity, leading to the conclusion that the determinants of the estimates, including the assay and the at-risk population, should be considered when interpreting HEV epidemiology and its impact. Hepatitis E virus (HEV) infection in humans is usually asymptomatic. Only a minority develops symptoms of acute hepatitis. Immunosuppressed patients may fail to eliminate the virus and therefore are considered to be at risk for disease progression. The objective of this study was to evaluate the prevalence of hepatitis E in populations at risk comparing their results to those obtained in blood donors describing the demographic characteristics of the population. **Methods:** A cross-sectional study was carried out in adults of different risk populations including crack users (CK), residents of a low income area (LIA), cirrhotic patients (CIR) and liver transplant patients (LT) compared with blood donors (BD). The Wantai[®] Elisa Anti-HEV test was used for the determination of serology and in-house test for RNA-PCR. **Results:** A total of 400 participants were included. The mean age was 47.3 ± 15.8 years-old, and 65.6% were male. Anti-HEV IgG was positive in 19.5% of the total sample, reaching the highest rate in the CIR group, 22.5%, followed by CK, LT, and LIA (20%, 18.7%, and 18%). The prevalence in BD group was 18.7% ($p=NS$). In the CK group, the HEV contamination was related to age, to the onset of drug use at an earlier age ($p=0.024$) and severity of alcohol, tobacco and crack consumption ($p<0.05$). Factors such as hygiene, previous history of imprisonment and homeless condition were not associated with the presence of the virus. After adjusting for the age variable, HEV seroprevalence was shown

to be 11% lower for each additional year at the age of first alcohol use (PR=0.89; 95% CI=0.80-0, 98; p=0.025). **Discussion:** The seroprevalence reported in this study (19.5%) is among the highest rates ever found in Brazil. The intense diagnostic investigation, including molecular analysis in all the serum, plasma and stool specimens of cirrhosis and liver transplant patients, showed that, although circulating in the country, HEV does not appear to be a problem in the Brazilian population, even in immunocompromised individuals. **Conclusion:** The seroprevalence results described in this study indicate that HEV circulates in our region at rates similar to those found in endemic areas worldwide. However, as reported in other Brazilian studies, no case of active disease was detected.

1 INTRODUÇÃO

A hepatite associada à infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) é a principal causa de hepatite aguda no mundo (1). Sua ocorrência vem sendo motivo de maior discussão nos últimos anos após alguns estudos demonstrarem que a doença não é limitada a países em desenvolvimento e que suas implicações clínicas são maiores que apenas a de uma infecção aguda (2, 3). A infecção pelo HEV geralmente causa hepatite aguda autolimitada, mas insuficiência hepática fulminante pode ocorrer em mulheres grávidas, pacientes idosos ou indivíduos que sofrem de doença hepática crônica subjacente. Os fatores envolvidos no desencadeamento de doenças hepáticas provocadas pelo HEV ainda são desconhecidos e provavelmente são capazes de confundir-se com infecções virais já amplamente estudadas. Embora o HEV seja principalmente um vírus hepatotrópico, a infecção em outros tecidos, incluindo tecido neuronal, renal e placentário, foi relatado, possivelmente explicando algumas das manifestações extra-hepáticas. Atualmente sabe-se que o HEV pode causar doença crônica em populações de risco, especialmente em pacientes imunocomprometidos. A doença é considerada uma zoonose, e os porcos são seu reservatório mais usual (4), sendo comum em países de baixa e média renda com acesso limitado a serviços essenciais de água, saneamento, higiene e saúde. O interesse em relação ao HEV tem crescido de forma significativa nos últimos anos. Entre 2005 e 2017, o número de apresentações de estudos em hepatite E tem aumentado, conforme demonstrado na Figura 1, em especial relacionado ao aumento de número de casos da infecção em países europeus.

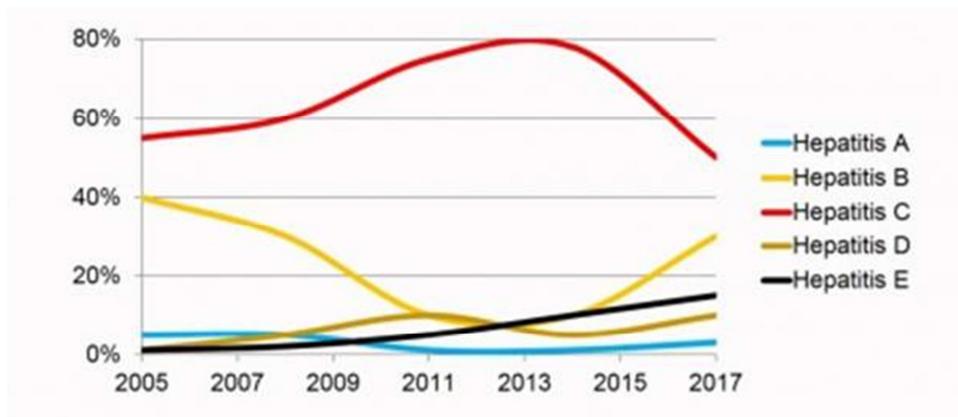


Figura 1 - Número de apresentações de estudos em congressos internacionais

Adaptado de Wedemeyer (5). EASL International Liver Congress 2017 (Hepatitis Debrief).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a hepatite E causou aproximadamente 44.000 mortes em 2015, sendo responsável por 3,3% da mortalidade por hepatites virais (6). Estudos recentes revelaram que a viremia por HEV em doadores de sangue assintomáticos na Europa é mais frequente do que anteriormente assumido (3, 4). Aproximadamente 0,04 a 0,12% das amostras coletadas de doadores de sangue são positivas para o teste de detecção do HEV RNA (7), demonstrando uma prevalência maior do que a relatada nesta população em relação aos vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) ou imunodeficiência humana (HIV).

Através de sistemas de vigilância específicos para a infecção pelo HEV observou-se que o número de casos notificados na Europa aumentou de 514 em 2005 para 5.617 em 2015, com a maioria das infecções sendo adquiridas localmente (8). Dados da França, Alemanha, Inglaterra, País de Gales e Holanda indicaram mais notificações de casos de hepatite E do que casos de hepatite A. Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PubMed, considerando artigos do tipo metanálises e revisões sistemáticas, publicadas nos últimos 5 anos com os seguintes indexadores de busca: “Prevalence” and “HEV” and “Europe”. Foram encontrados 7 artigos que estão detalhados no Anexo I. Existe considerável variação geográfica na soroprevalência e incidência nos países desenvolvidos. Por exemplo, a prevalência no Sul da França é quatro vezes maior do que a encontrada no norte daquele país (9). No Reino Unido também há uma significativa diferença, variando entre 16%, no sudoeste da Inglaterra, a 4,6%, na Escócia (10). Nos casos notificados na

Europa entre 2005 e 2015, 80% deles ocorreram na Alemanha, França e Reino Unido. As internações na década aumentaram de menos de uma centena para mais de 1.100 casos, sendo que, no total, 28 casos fatais foram notificados. Houve um aumento no número de óbitos, considerando o intervalo de 2005 e 2011 em comparação ao período de 2012 a 2015, de 0 a 2 casos para 4 a 8 casos por ano, respectivamente (8). O sistema de vigilância nos países da União Europeia (EU), entretanto, acusou grande variação nas taxas de prevalência do vírus, possivelmente devido a diferenças nos testes utilizados e nas características da população avaliada (8, 11). Dados sobre a viremia do HEV em doadores de sangue foram relatados em vários países e igualmente mostraram resultados heterogêneos, variando de 1:762, na Holanda, a 1:14.520, na Escócia (12, 13).

Embora as infecções pelo HEV sejam um tópico relevante na Europa, o conhecimento sobre a epidemiologia nos Estados Unidos da América (EUA) e na América Latina ainda é limitado. De fato, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA não disponibiliza informações recentes acerca da prevalência do HEV no país. No entanto, meta-análise reunindo estudos publicados até 2016, observou que, a soroprevalência do HEV nos EUA não diferiu significativamente em comparação com a Europa. Já em relação a América Latina, a soroprevalência foi significativamente maior ($p=0,03$) (14, 15). Porém, os casos, em geral estão associados a viagens a países em desenvolvimento, embora casos esporádicos, autóctones, tenham sido identificados. Esses dados apontam que o HEV não se limita a países com

baixos padrões sanitários, e que um status socioeconômico mais alto não protege as populações da exposição ao vírus.

A análise da literatura demonstra ter havido um período longo em que a pesquisa na área foi negligenciada em todo o mundo, até a recente onda de estudos que acompanhou os relatos globais de infecção pelo HEV em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles envolvendo pacientes submetidos a transplante de órgão sólido, bem como os relatos de manifestações extra-hepáticas causadas pelo vírus (16).

Embora escassos, estudos de prevalência demonstraram a presença do HEV na América do Sul (17). Na Argentina, a prevalência em paciente imunocomprometidos chega a 37,7% (18). Na população geral daquele país, a prevalência foi associada ao aumento da idade ($p=0,0065$), sem relação com o nível sócio-econômico (19).

No Brasil há vários estudos que demonstram que a prevalência varia conforme a região estudada, a população-alvo e a metodologia utilizada (Tabela 1). A prevalência global no Brasil é baixa se comparada aos dados europeus, em que pese que a maior parte das investigações tenha sido feita com testes menos sensíveis para a detecção da infecção viral.

Tabela 1- Estudos de prevalência do HEV no Brasil

Referência	População	Metodologia	Soroprevalência	Prevalência RNA-PCR
(24)	698 usuários de crack	Wantai [®]	IgG 14,2% IgM 0,2%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(25)	535 indivíduos de comunidades rurais	Mikrogen [®]	IgG 0,3% IgM 0,3%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(26)	464 moradores de zona rural	Mikrogen [®]	IgG 3,4% IgM 0,0%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(27)	354 pacientes HIV	Mikrogen [®]	IgG 10,7% IgM 1,4%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(28)	500 doadores de sangue	Wantai [®]	IgG 9,8% IgM 0,2%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(29)	316 pacientes transplantados renal	Mikrogen [®]	IgG 2,5% IgM 0,3%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(30)	300 doadores de sangue	Wantai [®]	IgG 10% IgM 0,2%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(23)	780 doadores de sangue	In house	IgG 40,25% IgM não testado	Não realizado
(31)	366 pacientes HIV	Mikrogen [®]	IgG 4,1% IgM não testado	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(22)	80 pacientes com esquistosomose	Wantai [®]	IgG 18,8% IgM 0,0%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(22)	379 pacientes com hepatite aguda	Mikrogen [®]	IgG 5,3% IgM 0,3%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(32)	397 indivíduos população geral	Biokit/ Mikrogen [®]	IgG 12,9% IgM 16,3%	Não realizado
(33)	2.271 indivíduos população geral	Não descrito	IgG 4,9% IgM 2,1%	6 pacientes RNA positivos
(25)	535 indivíduos de comunidades rurais	Mikrogen [®]	IgG 0,3% IgM 0,3%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(34)	618 pacientes HCV	Wantai [®]	IgG 10,2% IgM 0,0%	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(35)	192 transplantados renal	Mikrogen [®]	IgG 15% IgM não testado	RNA de HEV foi positivo em 20 (10%)
(36)	2019 gestantes e doadores de sangue	Wantai [®]	IgG 22,5% IgM não testado	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV
(37)	618 pacientes com HCV crônico	Wantai [®]	IgG 13,2%; IgM não testado	Não realizado

As maiores prevalências foram relatadas em estudos feitos nas regiões nordeste e sul do país (20-23). Resultados de prevalência revelam uma alta heterogeneidade em relação à disponibilidade de dados e soropositividade ao HEV no Brasil, levando a concluir que os determinantes das estimativas de HEV, incluindo o ensaio, devem ser considerados ao interpretar a epidemiologia do HEV e seu impacto. Além disto, observa-se claramente que não há dados que sustentem a doença viral causada pelo HEV, visto não haver índices de prevalência de carga viral, nesta população. Apesar de haver estudos publicados recentemente, o Ministério da Saúde do Brasil, não atualizou os dados epidemiológicos da Hepatite E desde o relatório de 2012. Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados PubMed, considerando artigos publicadas nos últimos 5 anos com os seguintes indexadores de busca: “Prevalence” and “HEV” and “Brazil”. Foram encontrados 19 artigos que estão detalhados no Anexo II.

2.2 O vírus da Hepatite E

O HEV pertence aos *Hepeviridae*, uma família diversa de vírus que infecta mamíferos, pássaros e peixes. As cepas de HEV que infectam humanos pertencem ao gênero *Orthohepevirus* que é dividido em quatro espécies. É um vírus não envelopado com um capsídeo icosaédrico e um tamanho de 27 a 34 nm. Tem um genoma de RNA com cerca de 7,2 kilobases (kb) de cadeia simples, sentido positivo, poliadenilado nas extremidades 5' e 3' e com três regiões abertas de leitura (do inglês “ORFs: *Open Read Frames*) que codificam as proteínas estruturais e não estruturais do vírus (Figura 2) (38). A ORF1 codifica a poliproteína não estrutural essencial para a replicação viral. A ORF2

codifica a proteína da capsídeo viral e a ORF3 codifica uma pequena fosfoproteína que está envolvida na morfogênese e liberação do vírion.

A replicação do HEV ocorre especialmente nos hepatócitos, mas um experimento com amostras de suínos inoculados com o vírus demonstrou que a replicação ocorre também em meios extra-hepáticos, tais como o intestino delgado, cólon e tecido linfático (39). Novos rumos para compreensão da infecção pelo HEV tiveram como base resultados semelhantes e permitiram um melhor delineamento da patogênese do vírus.

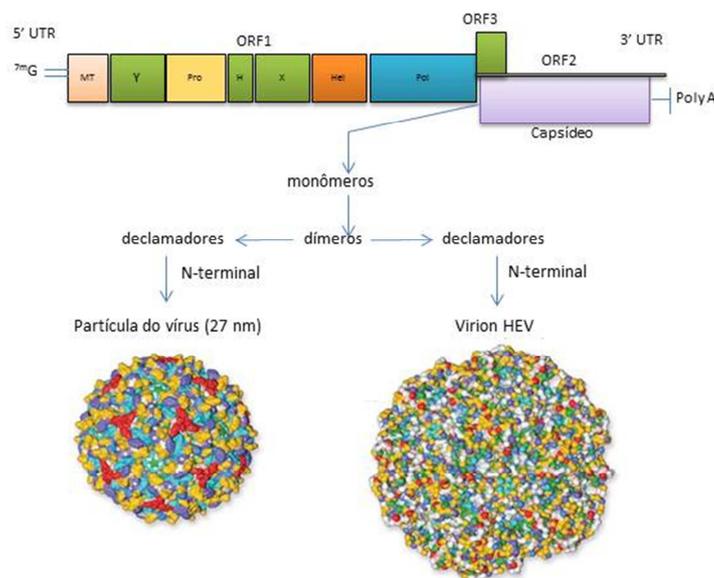


Figura 2 - Estrutura do vírus da hepatite E (HEV) e seu genoma de RNA

Adaptada de Hoofnagle et al (40). HEV-vírus da hepatite E; UTR-“*untranslated region*”, regiões não traduzidas; ORF-“*open reading frame*”, fase de leitura aberta.

2.2.1 Genótipos virais

Com base na variabilidade genética das cepas do HEV isoladas em diferentes partes do mundo o HEV está classificado atualmente em oito genótipos (GT) nomeados pelos números 1 a 8 (Tabela 2). Os GT1 e GT2 foram encontrados

apenas em humanos, os GT3 e GT4 circulam em vários animais (incluindo porcos, javalis e veados) sem causar nenhuma doença. Ocasionalmente, estes GT podem infectar humanos (2). Os GT5 e GT6 foram reportados em javalis selvagens e, recentemente, os GT7 e GT8 foram identificados em camelos, sendo que apenas o GT7 foi identificado em um caso humano (41).

A cepa mais comumente relacionada a zoonoses é o HEV GT3, com ampla distribuição mundial. O HEV GT4 é encontrado em grande parte na China e no Japão. Alguns casos recentes foram descritos na Europa, tanto em suínos como em humanos (10). O vírus é amplamente distribuído em toda a América do Sul, produzindo casos esporádicos de hepatite aguda. O GT3 foi o mais frequentemente detectado na região (42), com o GT1 detectado apenas na Venezuela e no Uruguai (43).

Apesar de todos estes dados, o fenótipo clínico de casos esporádicos e autóctones de infecção pelo HEV ainda permanece incompletamente caracterizado, e novas pesquisas apresentam desafios para a compreensão e da real ameaça do HEV à saúde humana.

Tabela 2 - Genótipos do HEV em diferentes reservatórios

Genótipos 1 e 2	Genótipos 3 e 4	Genótipos 5 e 6	Genótipos 7 e 8
Somente humanos	Humanos	Não encontrado em humanos	1 humano apenas
	Animais (porcos e coelhos)	Javalis selvagens	Camelos
	Relacionado a zoonose	Não relacionado a zoonoses	Não relacionado a zoonoses

Adaptada de: European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. J. HEPATOL, 2018.

2.2.2 Formas de transmissão

Nos países em desenvolvimento, onde HEV GT1 e GT2 são transmitidos via água contaminada, a eliminação fecal por humanos com infecção assintomática, parece ser a principal via de contaminação do meio, caracterizando a população sujeita a condições sanitárias precárias como uma população de risco tanto para a infecção como para a propagação do vírus no ambiente. Em se tratando de transmissão pela água, esta toma grande proporção quando há colapso no fornecimento de água potável ou em casos de enchentes que atingem as fontes de abastecimento e os esgotos (44). Nos países onde a maioria dos casos de infecção por HEV é autóctone, a principal fonte de transmissão se concentra no rebanho animal, especialmente nos porcos mantidos em ambiente doméstico. A transmissão, do vírus GT3 e GT4, causadores de zoonose pode ser principalmente através do consumo de carne de porco ou de caça infectada crua ou mal cozida (45).

Embora o HEV não cause doença clínica em suínos, seu potencial zoonótico tem levantado preocupações no setor de segurança alimentar. A estabilidade térmica do HEV foi investigada em estudos que determinaram que para a inativação completa do vírus em alimentos sob cozimento, é necessário o aquecimento por 20 minutos em temperatura de 71°C (46). Temperaturas abaixo destas mantêm o vírus viável e com potencial risco para contaminação (47).

Outro setor que demanda atenção é área da veterinária, cujos trabalhadores manipulam animais, especialmente suínos, tanto em fazendas como em

matadouros (48). Vários estudos realizados na Dinamarca, Moldávia e Suécia revelaram que suínocultores têm uma alta soroprevalência de HEV IgG (13% a 51,1%), confirmando que contato com suínos representa um importante fator de risco na infecção pelo HEV em humanos (49, 50). No Brasil, o HEV representa 5,6% das infecções que acometem esta população (51).

2.3 Diagnóstico

2.3.1 Rastreamento da infecção viral

As manifestações clínicas de HEV e os testes bioquímicos por si só não podem confirmar um diagnóstico de infecção por HEV. Como outros vírus hepatotrópicos, a infecção por HEV deve ser suspeitada sempre que um paciente apresentar características clínicas ou bioquímicas de hepatite (52). A atividade sérica de alanina aminotransferase (ALT) apresenta-se elevada durante a fase prodrômica e durante a parte inicial da fase icterica (Figura 3). A infecção por HEV pode ser detectada indiretamente pela dosagem de anticorpos anti-HEV no soro ou diretamente pela detecção do genoma do HEV em sangue ou outros fluidos corporais (53). Na atualidade, o diagnóstico sorológico da infecção é feito através da dosagem de Anti-HEV IgM e IgG (53).

Diretrizes publicadas pela Associação Europeia de o Estudo do Fígado (EASL) recomendam a combinação de testes sorológicos e moleculares para diagnosticar infecções por HEV. Pacientes imunocompetentes com sintomas de hepatite aguda, com doença hepática crônica descompensada ou com evidência bioquímica de hepatite devem ser testados (2). Ainda, recomenda-se

que pacientes imunocomprometidos com ALT anormal persistente sejam testados para HEV (Figura 4).

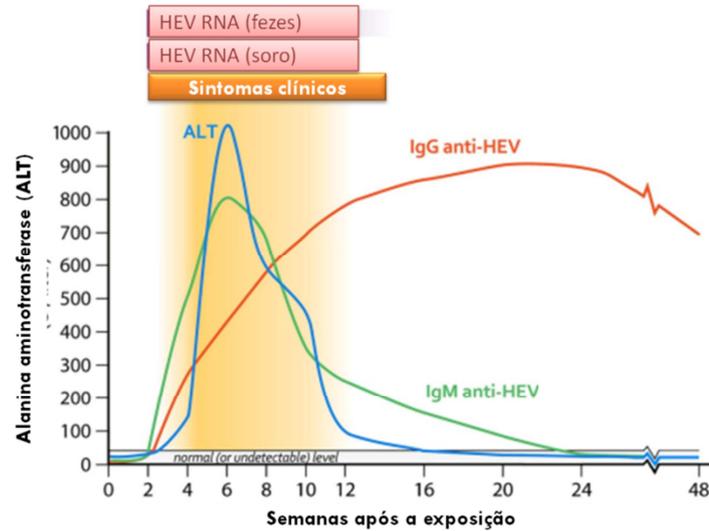


Figura 3 - Marcadores de infecção por HEV

Adaptada de Lhomme et. al (52). IgM anti-HEV: anticorpo de fase aguda; IgG anti-HEV: anticorpo de fase crônica; HEV RNA, determinação de carga viral do HEV; ALT: alanina aminotransferase

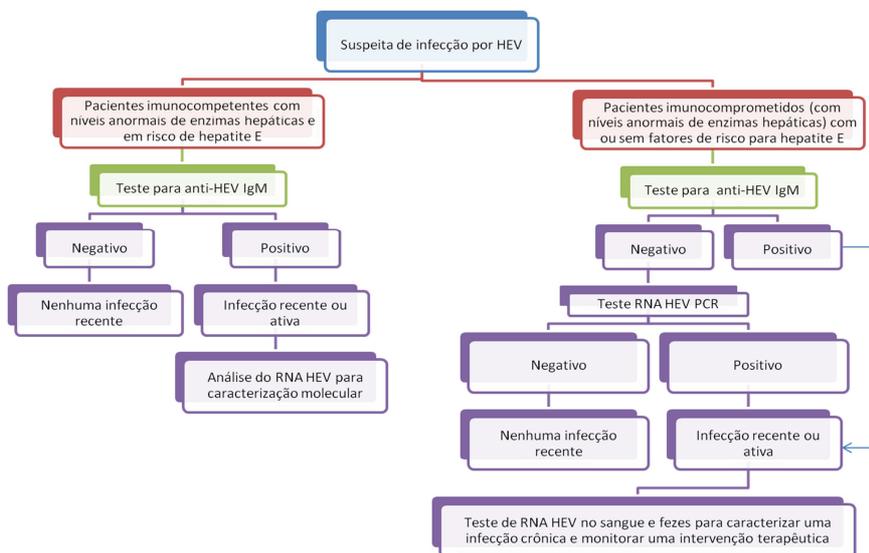


Figura 4 - Algoritmo diagnóstico de infecção por HEV

Adaptada de Kamar et. al (54) e Lhomme et. al (52). HEV: vírus da hepatite E; IgM anti-HEV: anticorpo de fase aguda; RNA HEV PCR: determinação de carga viral do HEV.

2.3.2 Detecção de anticorpos anti-HEV

A presença de Anti-HEV IgM é um marcador de uma infecção aguda. A cinética do vírus demonstrou que, após um período de incubação de 2 a 6 semanas, o anticorpo Anti-HEV IgM permanece relativamente alto por até 8 semanas. Após 32 semanas os níveis de Anti-HEV IgM diminuem acentuadamente atingindo, na maioria dos pacientes, níveis abaixo do ponto de detecção (55). A presença de Anti-HEV IgG é representação de infecção passada. A cinética do vírus demonstrou que este anticorpo atinge níveis máximos cerca de quatro semanas após o início dos sintomas e se manteve elevado por mais de um ano (55). A duração exata de níveis detectáveis deste anticorpo permanece incerta.

O diagnóstico sorológico de infecção pelo HEV não é exclusivo, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Isto se deve ao fato de que os testes Anti-HEV IgM e IgG podem permanecer negativos durante e após o contato com o vírus, daí a importância de realizar a pesquisa do RNA viral por PCR nessa população.

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de demonstrar a sensibilidade e especificidade de marcas disponíveis comercialmente. Um destes comparou dois kits de ELISA das marcas Adaltis[®] (Casalecchio Di Reno, Italy) e Wantai[®] (China), com alta especificidade para a fração IgM, 96,6% e 100%, e sensibilidade de 87,5% e 85%, respectivamente. A fração IgG tem especificidade semelhante para ambos os kits: Adaltis[®] 89,5% em comparação com Wantai[®] 97,8% (56). Segundo Pas *et al.* o desempenho do teste Wantai[®] em relação ao da Mikrogen[®] apresenta sensibilidade superior

para a detecção de Anti-HEV IgM e IgG (57). O kit Wantai® é mais usado na atualidade (53) por apresentar melhor sensibilidade e especificidade para o vírus, além de demonstrar maior sensibilidade para a fração IgG que representa infecções passadas.

2.3.3 Detecção e quantificação do RNA viral

A detecção do RNA do HEV por PCR no sangue, fezes ou em outros fluidos corporais é o padrão para a detecção de uma infecção ativa por HEV (aguda ou crônica). Em pacientes com infecção aguda por HEV, o RNA é detectável durante o período de incubação e persiste por quatro a seis semanas (58), tornando-se indetectável no sangue cerca de três semanas após o início dos sintomas. Nas fezes pode-se detectar a eliminação do vírus por PCR por mais duas semanas após a negatificação da viremia (59). Esta cinética demonstra que, quando os pacientes são amostrados tardiamente um resultado negativo no PCR não exclui a infecção recente pelo HEV.

Em pacientes imunocomprometidos, amostrados na França, as concentrações séricas de RNA na fase aguda variaram de 2,7 a 7,8 cópias/ml, sem apresentar associação com sintomas clínicos nem com a evolução para infecção crônica (60).

Os genótipos e subgenótipos podem ser caracterizados por sequenciamento de diferentes regiões do genoma de HEV e são importantes para a descrição epidemiológica molecular.

2.3.4 Detecção do antígeno de capsídeo

As infecções agudas por HEV podem ser diagnosticadas pela detecção do antígeno de capsídeo HEV (HEV-Ag) através de um imunoenensaio enzimático (Wantai[®] HEV-antígeno (Ag) ELISA^{Plus}), cuja especificidade é de 100% e sensibilidade de 91%. Como esse teste é mais simples, barato e rápido do que a quantificação dos níveis de RNA, este pode ser considerado como uma alternativa para diagnóstico de infecções por HEV em laboratórios sem instalação para diagnóstico molecular (61). No entanto, este teste não substitui o padrão (PCR) para esta determinação. A positividade do antígeno HEV é observada principalmente durante os 28 dias após o início dos sintomas (58).

2.4 Populações de risco

Estudos com pacientes imunocomprometidos mostram que esta população pode desenvolver infecção crônica e em poucos anos evoluir o quadro para manifestações hepáticas e extra-hepáticas significativas (62). Pacientes transplantados, portanto, preocupam a classe médica no que tange a condição clínica pós-transplante. Estudos demonstram que nesta população, a infecção pelo vírus HEV pode rapidamente evoluir para cirrose (63-65). Estudo com pacientes transplantados demonstrou que se o RNA persistir por três meses é muito improvável que o paciente atinja o *clearance* viral espontâneo sem intervenção terapêutica (66). Gardinali *et al.*, realizou experimento utilizando macacos *Cynomolgus* expostos ao vírus HEV GT3 brasileiro e suprimidos com uso do inibidor de calcineurina tacrolimo, um potente inibidor do sistema imunológico frequentemente usado em pacientes transplantados. Três em cada

quatro macacos imunossuprimidos apresentaram RNA para o vírus HEV, e em três meses desenvolveram evidente esteatose macro e microvesicular. Após quatro meses de seguimento, os macacos desenvolveram lesões hepáticas mais graves evoluindo para hepatite crônica sem fibrose hepática. A relação causa-efeito entre a infecção pelo HEV e o tratamento com tacrolimo foi confirmada nesta experiência.

Pacientes com hepatite autoimune, artrite reumatóide e hepatite B e C crônica, foram testados para anticorpo Anti-HEV, e, em comparação com pacientes saudáveis apresentaram maior frequência de infecção pelo HEV (67). Esta população pode ser considerada alvo fácil, não apenas no contágio, mas no estabelecimento da infecção crônica com viremia prolongada (>6 meses). Estes pacientes apresentam sintomas limitados de hepatite ou sintomas clínicos inespecíficos e podem desenvolver cirrose hepática com desfecho fatal (68). A associação de hepatite E a outras doenças hepáticas pré-existentes agrava o prognóstico clínico, haja vista que frequentemente desenvolvem insuficiência hepática aguda ou subaguda. A presença de HEV foi investigada em 35 pacientes com cirrose criptogênica versus 21 controle saudáveis. A presença de HEV RNA foi constatada em 8,6% dos pacientes. Neste estudo houve correlação positiva entre os níveis de RNA e os níveis de AST e ALT ($p < 0,05$) (69). Um estudo com pacientes cirróticos compensados e descompensados encontrou HEV-RNA positivo em 28% dos cirróticos e em 4,5% do grupo controle ($p < 0,001$). Entre os cirróticos, o HEV-RNA positivo variou de 50% no grupo com descompensação hepática rápida a 3% no grupo onde a cirrose manteve-se compensada, sugerindo que os cirróticos possam

estar propensos à rápida descompensação e morte quando infectados pelo HEV (70).

Indivíduos privados de liberdade e usuários de drogas são outra população de risco para a infecção pelo HEV. Um estudo com 72 usuário de drogas, nos EUA, encontrou 2,7% de soropositividade. Esta prevalência está associada à idade (acima de 30 anos), mas não associada diretamente a população desabrigada (moradores de rua), encarcerada ou com hábitos sexuais de alto risco. Os resultados reforçam que a via de transmissão mais frequente é via oral fecal (71). No Brasil, recentemente foram publicados dados de infecção por HEV em usuários de crack. A prevalência encontrada foi de 14,2%, sem nenhum caso de RNA positivo. Este resultado indica que o vírus circula entre usuários de droga, mas ao que parece, não está associado à doença crônica ou agravamento da doença hepática (24).

Muitos fatores de risco associados a contaminação pelo HEV são do tipo comportamental e estão diretamente relacionados a qualidade de vida dos indivíduos, tais como, beber água não filtrada (2,04%), consumo de produtos aquáticos (2,21%), e consumo de alimentos contaminados (1,56%) (72). Este dado reforça que a população que vive em áreas de saneamento básico precário pode ser considerada população de risco para o contágio com o HEV.

2.5 Aspectos clínicos

Na maioria dos pacientes, a hepatite E causa doença autolimitada que dura poucas semanas. As infecções por GT1 e GT2 variam de doença intermitente assintomática, doença sistêmica leve até insuficiência hepática fulminante, já

as infecções pelo GT3 e GT4 ocorrem com um curso clinicamente silencioso (Figura 5).

Os sintomas da infecção aguda são semelhantes a infecção por outros vírus hepatotrópicos e variam dependendo do genótipo e das características imunológicas do paciente. O diagnóstico clínico apresenta um conjunto de características que podem predizer uma possível infecção aguda pelo HEV. Alterações nos marcadores hepáticos associados a sintomas clínicos como vômito, mal-estar e dor abdominal podem ser preditores de infecção e devem ser avaliadas em conjunto com dados relacionados aos fatores de risco presentes no paciente, incluindo condição imunológica, doenças pré-existentes e risco de exposição ao vírus podendo assim indicar a necessidade da realização de testes sorológicos e moleculares para confirmação da suspeita.

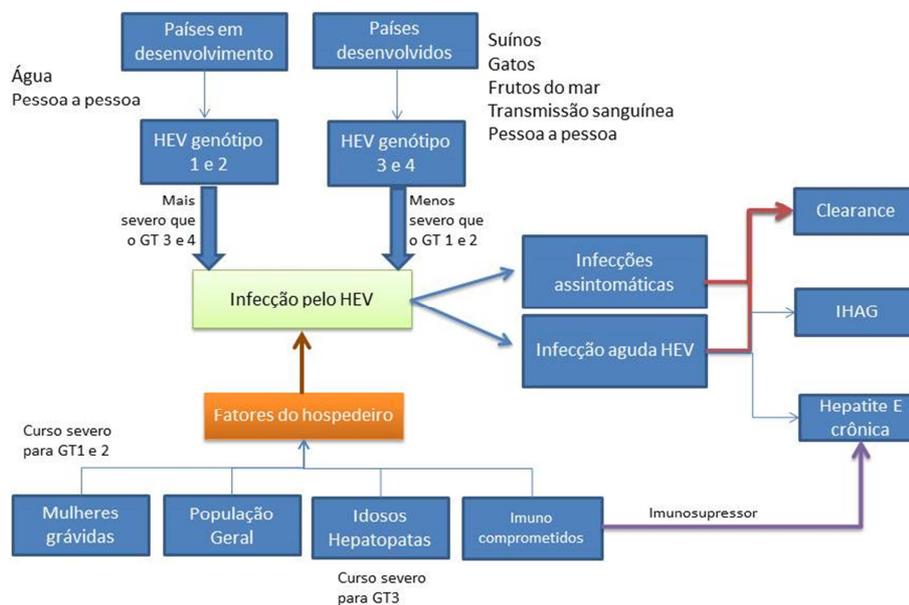


Figura 5 - Curso clínico da infecção pelo HEV

Adaptada Hartl et al. (44); HEV-vírus da hepatite E; IHAG-insuficiência hepática aguda grave; GT-genótipo; RBV-ribavirina.

2.5.1 Infecção aguda

A infecção por HEV em humanos é principalmente uma infecção assintomática. No entanto, a apresentação clássica da hepatite E aguda, com icterícia, pode ocorrer em até cinco a 30% dos indivíduos infectados (10). Não há sintomas típicos que permitam a diferenciação da hepatite E aguda de outras formas de hepatites virais (44). Semelhante às hepatites A, B ou C, uma curta fase prodrômica com sintomas inespecíficos, como mialgia tipo gripe, artralgia, fraqueza e vômito, é seguida por sintomas hepáticos mais específicos, como icterícia, colúria e acolia. Um aumento de ALT e aspartato aminotransferase (AST), acompanhado por um aumento dos níveis de fosfatase alcalina, gama-glutamil-transferase (GGT) e bilirrubina é normalmente encontrado em testes hepáticos de rotina. É importante ressaltar que os níveis de ALT são tipicamente mais altos que os níveis de AST e geralmente ocorrem por volta de seis semanas após a infecção (10, 44). A fase prodrômica em geral cede espontaneamente após alguns dias (73).

A infecção aguda por HEV pode ser grave e prolongada entre mulheres grávidas, homens idosos, pacientes transplantados e pessoas com hepatopatias crônicas pré-existentes, podendo levá-los à insuficiência hepática crônica agudizada (70, 74).

2.5.2 Infecção crônica

Pacientes imunossuprimidos podem falhar na eliminação da infecção pelo HEV. A apresentação clínica da infecção crônica pelo HEV tem sido descrita no contexto da população submetida a transplantes de órgãos, mas é semelhante em outros grupos imunossuprimidos, incluindo pacientes com distúrbios

hematológicos, indivíduos com HIV, e pacientes com distúrbios diversos recebendo imunossupressão. Um estudo com pacientes transplantados e cronicamente infectados pelo HEV demonstrou que a mediana de ALT, AST e os níveis de GGT foram de 260 ± 38 IU/L, 155 ± 25 IU/L e 308 ± 56 IU/L, respectivamente (63). Biópsias hepáticas de pacientes com hepatite E crônica foram avaliadas e mostraram progressão na atividade e na fibrose hepática, levando, em alguns casos, à descompensação com óbito (75).

2.5.3 Manifestações extra-hepáticas

Embora o HEV seja principalmente um vírus hepatotrópico (76) foram também descritas diferentes manifestações extra-hepáticas, algumas de origem hematológica, como anemia hemolítica e trombocitopenia, e outras de caráter autoimune, como crioglobulinemia mista, glomerulonefrite, membranoproliferativa e púrpura de Henoch-Schönlein, assim como pancreatite aguda e síndromes neurológicas diversas (77, 78). Para a maioria dessas condições, os dados publicados são de relatos de casos únicos ou de uma série de casos onde a causalidade não foi estabelecida. A etiopatogenia das manifestações extra-hepáticas ainda não está totalmente elucidada, mas sugere-se que pode ser causada por um efeito direto do HEV ou por um processo autoimune (77, 79).

2.6 Tratamento da Hepatite E

Atualmente, não há tratamento antiviral aprovado para infecções agudas ou crônicas pelo HEV. Ribavirina, agente utilizado em pacientes com HCV, tem demonstrado ser eficaz em pacientes com HEV crônico, atingindo clearance

em aproximadamente 90% dos pacientes tratados (80, 81). No entanto, seu uso é associado a efeitos colaterais significativos, especialmente hemólise, o que limita seu uso em algumas populações, como os pacientes com doença renal crônica.

Recentemente foi realizado um estudo para avaliar o composto natural silvestrol, isolado da planta *Aglaiafoveolata* conhecido por sua inibição específica da helicase F4A de RNA DEAD-box modelos experimentais HEV de última geração. O silvestrol bloqueou a replicação da HEV de diferentes regiões subgenômicas de maneira dose-dependente em baixas concentrações nanomolares e agiu como aditivo à ribavirina. O composto, portanto, pode ser considerado em futuras estratégias de tratamento em pacientes imunocomprometidos (82).

Não existe uma vacina aprovada para a prevenção da infecção por HEV. Assim, as medidas preventivas limitam-se a melhorar a higiene, evitar produtos de carne de porco crua e testar amostras de sangue oriundas de banco de sangue para doação.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Embora o HEV seja capaz de causar hepatite nas formas aguda e crônica, além de manifestações extra-hepáticas, com consequências clínicas potencialmente graves, sua pesquisa ainda não é rotina nos serviços de hepatologia. O Rio Grande do Sul é um estado em que o consumo de produtos derivados de suínos é bastante comum, relacionado em boa parte às características culturais de imigrantes europeus que aqui se instalaram. Além disso, muitas vezes a carne é consumida sem cozimento adequado. Alguns estudos em animais mostram que o HEV está presente em até um terço dos produtos de origem porcina em nosso estado. Usuários de drogas e pacientes com imunodepressão têm maior risco de aquisição do HEV e podem representar uma população com maior probabilidade de evolução à doença crônica. O diagnóstico da infecção depende da qualidade do teste aplicado, o que varia entre os estudos. Há um certo consenso de que o teste Wantai[®] seja superior aos demais. No nosso estado, é muito escassa a pesquisa desta infecção viral em humanos, e, de acordo com nosso conhecimento, não há qualquer artigo publicado que tenha utilizado este método, o que justifica o estudo, em especial em pacientes de risco.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a soroprevalência do vírus da hepatite E em indivíduos de risco em comparação a doadores de sangue no Rio Grande do Sul?

5 HIPÓTESE CONCEITUAL

A soroprevalência do vírus da hepatite E no estado do Rio Grande do Sul em pacientes de risco é similar àquela descrita na Europa e superior à descrita na maior parte dos estudos no Brasil.

6 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a soroprevalência do vírus da hepatite E em populações de risco no Estado do Rio Grande do Sul.

Objetivos específicos

1. Avaliar a soroprevalência do vírus da hepatite E e seus determinantes nas seguintes populações de risco no Estado do Rio Grande do Sul: usuários de crack, pacientes transplantados, pacientes cirróticos e moradores de região em condições sanitárias de risco usando como referência a soroprevalência de indivíduos doadores de sangue;
2. Comparar as características demográficas nos casos positivos e negativos;
3. Verificar a prevalência da infecção crônica pelo HEV nas amostras populacionais estudadas;
4. Determinar a sequência e a filogênese do HEV nos casos confirmados de hepatite E por HEV RNA positivo.

1. Colson P, Dhiver C, Gérolami R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(12):1176-80.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256-71.
3. Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol.* 2015;2015:872431.
4. Kukielka D, Rodriguez-Prieto V, Vicente J, Sánchez-Vizcaíno JM. Constant Hepatitis E Virus (HEV) Circulation in Wild Boar and Red Deer in Spain: An Increasing Concern Source of HEV Zoonotic Transmission. *Transbound Emerg Dis.* 2016;63(5):e360-8.
5. Wedemeyer H. EASL international Liver Congress 2017 (Hepatitis Debrief) <https://livertree.easl.eu/easl/download/library/173802.2017>
6. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1388-97.e1.
7. 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;69(1):36-42.
8. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(26).
9. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG

seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(8):784-90.

10. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):116-38.

11. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol*. 2016;82:9-16.

12. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion*. 2014;54(12):3092-6.

13. Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, Scobie L, et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang*. 2013;105(4):283-9.

14. Horvatits T, Ozga AK, Westhölter D, Hartl J, Manthey CF, Lütgehetmann M, et al. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2018.

15. Sarmiento-Silva RE, Arenas-Huertero F. Hepatitis E in Latin America. *Ann Hepatol*. 2019;18(4):541-2.

16. Murrison LB, Sherman KE. The Enigma of Hepatitis E Virus. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(8):484-91.

17. Pisano MB, Martinez-Wassaf MG, Mirazo S, Fantilli A, Arbiza J, Debes JD, et al. Hepatitis E virus in South America: The current scenario. *Liver Int*. 2018;38(9):1536-46.

18. Munné MS, Altabert NR, Otegui M LO, Vladimirovsky SN, Moreiro R, Espul MP, et al. Updating the knowledge of hepatitis E: new variants and higher prevalence of anti-HEV in Argentina. *Ann Hepatol*. 2014;13(5):496-502.

19. Martínez Wassaf MG, Pisano MB, Barril PA, Elbarcha OC, Pinto MA, Mendes de Oliveira J, et al. First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: environmental and serological survey. *J Clin Virol.* 2014;61(3):334-9.
20. Parana R, Cotrim HP, Cortey-Boennec ML, Trepo C, Lyra L. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit of liver diseases in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57(1):60-1.
21. Paraná R, Vitvitski L, Andrade Z, Trepo C, Cotrim H, Bertillon P, et al. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Northeastern Brazil: etiology and natural history. *Hepatology.* 1999;30(1):289-93.
22. Passos-Castilho AM, de Sena A, Domingues AL, Lopes-Neto EP, Medeiros TB, Granato CF, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(3):262-6.
23. Pandolfi R, Ramos de Almeida D, Alves Pinto M, Kreutz LC, Frandoloso R. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176409.
24. Castro VOL, Tejada-Strop A, Weis SMS, Stábile 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;91(1):151-4.
25. Souza AJS, Oliveira CMA, Sarmiento VP, Chagas AACD, Nonato NS, Brito DCN, et al. Hepatitis E virus infection among rural Afro-descendant communities from the eastern Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(6):803-7.

26. Freitas NR, Teles SA, Caetano KAA, Matos MA, Carneiro MADS, Gardinali NR, et al. Hepatitis E seroprevalence and associated factors in rural settlers in Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(5):675-9.
27. Ferreira AC, Gomes-Gouvêa MS, Lisboa-Neto G, Mendes-Correa MCJ, Picone CM, Salles NA, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol.* 2018;163(1):43-9.
28. Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(5):535-9.
29. de Oliveira JMNS, Freitas NR, Teles SA, Bottino FO, Lemos AS, de Oliveira JM, et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. *Int J Infect Dis.* 2018;69:41-3.
30. Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J Med Virol.* 2016;88(2):361-4.
31. Bezerra LA, de Oliveira-Filho EF, Silva JVJ, Santos Morais VM, Gonçalves JP, da Silva DM, et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. *Acta Trop.* 2019;189:65-8.
32. Vitral CL, da Silva-Nunes M, Pinto MA, de Oliveira JM, Gaspar AM, Pereira RC, et al. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. *BMC Infect Dis.* 2014;14:458.

33. Passos-Castilho AM, de Sena A, Reinaldo MR, Granato CF. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):468-70.
34. Bricks G, Senise JF, Pott Junior H, Grandi G, Passarini A, Caldeira DB, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(2):85-91.
35. Hering T, Passos AM, Perez RM, Bilar J, Fragano D, Granato C, et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J Med Virol*. 2014;86(6):948-53.
36. Hardtke S, Rocco R, Ogata J, Braga S, Barbosa M, Wranke A, 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. *J Med Virol*. 2018;90(12):1856-62.
37. Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H, Grandi G, Carnaúba-Jr D, de Moraes HAB, et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis*. 2019;23(1):45-52.
38. Ankavay M, Montpellier C, Sayed IM, Saliou JM, Wychowski C, Saas L, et al. New insights into the ORF2 capsid protein, a key player of the hepatitis E virus lifecycle. *Sci Rep*. 2019;9(1):6243.
39. Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3040-6.
40. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1237-44.

41. Lee GH, Tan BH, Teo EC, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology*. 2016;150(2):355-7.e3.
42. Lopes Dos Santos DR, Lewis-Ximenez LL, da Silva MF, de Sousa PS, Gaspar AM, Pinto MA. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol*. 2010;47(3):276-9.
43. Echevarría JM, González JE, Lewis-Ximenez LL, Dos Santos DR, Munné MS, Pinto MA, et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: a review. *J Med Virol*. 2013;85(6):1037-45.
44. Hartl J, Wehmeyer MH, Pischke S. Acute Hepatitis E: Two Sides of the Same Coin. *Viruses*. 2016;8(11).
45. Szabo K, Trojnar E, Anheyer-Behmenburg H, Binder A, Schotte U, Ellerbroek L, et al. Detection of hepatitis E virus RNA in raw sausages and liver sausages from retail in Germany using an optimized method. *Int J Food Microbiol*. 2015;215:149-56.
46. Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(15):5153-9.
47. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis*. 2005;192(5):930-3.
48. de Oliveira-Filho EF, Lopes KGS, Cunha DS, Silva VS, Barbosa CN, Brandespim DF, et al. Risk Analysis and Occurrence of Hepatitis E Virus (HEV) in Domestic Swine in Northeast Brazil. *Food Environ Virol*. 2017;9(3):256-9.

49. Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25711-43.
50. Adjei AA, Aviyase JT, Tettey Y, Adu-Gyamfi C, Mingle JA, Ayeh-Kumi PF, et al. Hepatitis E virus infection among pig handlers in Accra, Ghana. *East Afr Med J.* 2009;86(8):359-63.
51. Marra GC, de Souza LH, Cardoso TA. [Biosafety of working in cold storage units: from the profit margin to the safety margin]. *Cien Saude Colet.* 2013;18(11):3259-71.
52. Lhomme S, Legrand-Abravanel F, Kamar N, Izopet J. Screening, diagnosis and risks associated with Hepatitis E virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(6):403-18.
53. Lapa D, Brega C, Mammone A, Zaccarelli M, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Diagnostic performance of hepatitis E virus antigen assay in hepatitis E virus acute infection. *New Microbiol.* 2016;40(4):246-50.
54. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17086.
55. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One.* 2010;5(10):e13560.
56. Rossi-Tamisier M, Moal V, Gerolami R, Colson P. Discrepancy between anti-hepatitis E virus immunoglobulin G prevalence assessed by two assays in kidney and liver transplant recipients. *J Clin Virol.* 2013;56(1):62-4.
57. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, de Man RA, Beersma MF, Osterhaus AD, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2013;58(4):629-34.

58. Wen GP, Tang ZM, Yang F, Zhang K, Ji WF, Cai W, et al. A valuable antigen detection method for diagnosis of acute hepatitis E. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):782-8.
59. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron JM, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol.* 2013;58(4):624-8.
60. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis.* 2010;202(6):835-44.
61. Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Kamar N, et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *J Clin Virol.* 2016;79:1-5.
62. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany--an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(35-36):577-83.
63. 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;140(5):1481-9.
64. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014;61(6):1418-29.
65. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Marion O, Peron JM, Alric L, et al. Treatment of HEV Infection in Patients with a Solid-Organ Transplant and Chronic Hepatitis. *Viruses.* 2016;8(8).

66. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant*. 2013;13(7):1935-6.
67. Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85330.
68. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis e virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(2):134-40.
69. Akyüz F, Çavuş B, Pınarbaşı B, Bozacı M, Baran B, Akyuz U, et al. Cryptogenic liver cirrhosis and hepatitis E virus (HEV): Are they related? *Ann Hepatol*. 2019;18(4):585-9.
70. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*. 2007;46(3):387-94.
71. Mahajan R, Collier MG, Kamili S, Drobeniuc J, Cuevas-Mota J, Garfein RS, et al. Hepatitis E virus among persons who inject drugs, San Diego, California, USA, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(10):1664-6.
72. Li ZZ, Xue J, Chen LZ. [Primary risk factors of hepatitis E virus infection:a meta-analysis]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2013;47(12):1148-52.
73. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):574-81.

74. Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol.* 2011;54(6):1323-4; author reply 4-5.
75. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1744-8.
76. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol.* 2016;65(1):200-12.
77. Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(1):24-33.
78. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(1):1-15.
79. Wang Y, Wang S, Wu J, Jiang Y, Zhang H, Li S, et al. Hepatitis E virus infection in acute non-traumatic neuropathy: A large prospective case-control study in China. *EBioMedicine.* 2018;36:122-30.
80. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 2013;33(5):722-6.
81. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1111-20.
82. Todt D, Moeller N, Praditya D, Kinast V, Friesland M, Engelmann M, et al. The natural compound silvestrol inhibits hepatitis E virus (HEV) replication in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2018;157:151-8.

7 ARTIGO EM INGLÊS (1)

SEROPREVALENCE OF HEPATITIS E VIRUS IN POPULATIONS OF RISK AND BLOOD DONORS IN THE SOUTH OF BRAZIL

Artigo submetido ao periódico: The American Journal of Gastroenterology

ISSN: 0002-9270

Online ISSN: 1572-0241

Impact Factor: 10.231

Página na internet: <https://journals.lww.com/ajg/pages/default.aspx>

Marisa Boff Costa¹, Michele Soares Gomes Gouvêa², Samira Chuffi², Gustavo Hirata Dellavia³, Felipe Ornel⁴, Lísia Von Diemen^{3,4}, Félix Kessler^{3,4}, João Renato Rebello Pinho², Mário Reis Álvares-da-Silva^{1,3,5}

¹Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

² Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, LIM/07, Instituto de Medicina Tropical da USP, Departamento de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

³ School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

⁴ Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas, Graduate Program in Psychiatry, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

⁵ GI/Liver Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Name – Marisa Boff Costa

Mailing Address – Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2033, GI/Liver Unit, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CEP 90035-903, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Telephone number - +55 51 33598307; E-mail – maricosta@hcpa.edu.br

ABSTRACT

Background: The prevalence of anti-hepatitis E virus (HEV) antibodies has a high heterogeneity worldwide. It seems that the determinants of HEV estimates, including the assay, should be considered. South American data are still scarce. The aim of this study was to evaluate the prevalence of HEV in populations at risk in comparison to blood donors (BD). **Methods:** A cross-sectional study was carried out in adults of different risk populations including crack users (CK), residents in a low income area (LIA), cirrhotic (CIR) and liver transplant patients (LT) compared with BD. The Wantai[®] HEV ELISA test was used and real-time PCR (in-house for screening and Altona[®] as confirmatory test) for HEV RNA screening. **Results:** A total of 400 participants were included. The mean age was 47.3 ± 15.8 years-old, and 65.6% were male. Anti-HEV IgG was positive in 19.5% of the total sample, reaching the highest rate in the CIR group, 22.5%, followed by CK, LT, and LIA (20%, 18.7%, and 17.5%, respectively). The prevalence found in BD individuals was of 18.7% ($p=NS$). Anti-HEV IgM was positive in only 1.5% of the sample (6/400). No blood or stools samples were positive for HEV RNA. **Conclusions:** The seroprevalence reported is among the highest rates ever found in Brazil. Considering the intense diagnostic investigation, including molecular analysis serum, plasma and stool specimens of cirrhotic and liver transplant patients, data show that HEV circulation is more common than might be expected in our country.

INTRODUCTION

Hepatitis E, caused by hepatitis E virus (HEV), is one of the main causes of acute hepatitis in the world (1). However, its epidemiological profile has demonstrated that the disease is not limited to developing countries and its clinical implications are beyond of just an acute infection (2, 3). The World Health Organization (WHO) estimates that hepatitis E caused approximately 44.000 deaths by 2015, accounting for 3.3% of viral hepatitis mortality (4). It is known that HEV can cause chronic disease at-risk populations, especially in immunocompromised patients. Recent studies have revealed that HEV viremia in asymptomatic blood donors in Europe is more frequent than previously assumed (3, 5). In addition, approximately 0.04 to 0.12% of blood donations are detected by viral RNA (6), demonstrating a higher prevalence than that identified in donors of blood for hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) or immunodeficiency human (HIV) viruses. Anti-HEV seroprevalence in the US and Europe did not differ significantly ($p=0.25$), while the rate in South America was significantly lower than that found in Europe ($p=0.04$) (7, 8).

In Brazil, prevalence differs according to the region, population and the methodology used. The overall prevalence in Brazil seems to be lower if compared to European data. A recent meta-analysis demonstrated a 6% prevalence rate (9). However, the prevalence in blood donors is around 10% (10, 11). In the last five years only two studies have found positive results for HEV viral load in Brazil, with a prevalence ranging from 0.2% (12) to 10% (13). The aim of this study was to evaluate the prevalence of hepatitis E in populations at risk comparing their results to those obtained in blood donors.

METHODS

A cross-sectional study was conducted in adults (≥ 18 years old) of both genders, with analysis of clinical and laboratory data from different populations at risk for HEV infection compared to control population constituted by blood donors (BD) from Southern Brazil. The population at risk included crack users (CK), residents of a low income area (LIA), cirrhotic (CIR) and liver transplant patients (LT). The samples were collected between 2013 and 2018. CK patients were recruited after emergency hospitalization at the Psychiatry Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The participants of the LIA group were randomly recruited in individuals living in a popular neighborhood in the city of Porto Alegre. Patients in the CIR and LT groups were randomly selected from those in follow-up at the HCPA Liver Unit. Patients with cirrhosis of any etiology, confirmed by clinical, laboratory, radiological or pathological criteria, were included in the CIR group. Patients in the LT group were recruited among cadaveric liver transplant recipients, with graft functioning, using immunosuppressant. The BD group consisted of donors linked to the HCPA Blood Bank. The demographic, epidemiological, clinical and laboratory data of the CK, CIR, LT and BD groups were obtained from electronic medical record information.

The ELISA technique was performed for the qualitative detection of IgM class antibodies and IgG (Wantai[®], Beijing, China). All analysis were performed according to the manufacturer's instructions. The absorbance (A) was evaluated in a spectrophotometer (Zenyth[®] 200 rt) at 450 nm. The cut-off (C.O) was

calculated for the evaluation of the results obtained (Negative A/C.O. ≤ 1 ; Positive A/C.O. ≥ 1 ; Borderline A/C.O. = 0.9-1.1).

In the CK, LIA and BD groups, the occurrence of active infection through the detection of viral RNA in the blood was investigated in patients with IgM and/or IgG positive samples. In the CIR and LT groups, the study was performed on blood and stool samples from all patients, regardless of the serology result. In order to perform the in-house PCR (14) plasma samples (140 μ L) and stool were initially subjected to RNA extraction using a QIAmp[®] kit RNA Viral mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany). The stool samples were submitted to a preparation prior to the extraction using a protocol described by Leblanc et al., 2007(15).

For real-time PCR amplification was using the QuantiFast Pathogen RT-PCR+IC kit (QIAGEN) and TaqMan primers and probe that aligned in a highly conserved region (ORF3) of the HEV genome. The detection limit predicted for this PCR was 240 IU/mL (95% confidence interval: 173-513). Patient samples were tested in triplicate with negative controls included in each run serial dilutions of the HEV reference standard. In suspected cases of viral replication, defined by the amplification curve above the threshold line after CT 39-40, the samples were again tested. This time with a commercial (ALTONA - RealStar[®] HEV RT-PCR, Hamburg, Germany), according to the manufacturer's guidelines (15). In an attempt to confirm the results, these samples were also subjected to a nested PCR reaction using primers that were aligned in MTase (Methyltransferase) region of ORF1(HEV 1679 \ HEV 1680 and HEV 1681 / HEV 1682 for the first and second steps of the nested PCR, respectively)

producing a final product of 172 bp, which in previous studies showed better sensitivity and possibility of detection of different HEV genotypes (16).

A convenience sample study was performed, since there is no data available in our environment that allow a calculation of the sample size. All statistical analyzes were performed with the IBM SPSS program (SPSS Inc, Chicago, IL). Categorical variables were represented by absolute (n) and relative (%) frequencies and associations with positive and negative IgG were investigated by Fisher's exact test for 2x2 crosses and by Chi-square test for >2x2. The study was approved by the Ethics in Research Committee of the HCPA.

RESULTS

Four hundred samples from five population groups were analyzed, four of them characterized as risk populations (CIR, LT, CK and LIA) and one from blood donors (BD), each group with 80 individuals. The mean age was $47.3 \pm 15,8$ years-old, 34.4% were female and 65.6% were male.

Regarding the epidemiology of the sample, table 2 describes the findings of 320 individuals. A total of 110 women and 210 men were included. The seroprevalence of Anti-HEV IgG was higher in males ($45/210=21.4\%$), however did not present a significant difference in relation to females ($19/110=17.2\%$). The mean age was 47.3 years, but the individuals in the CIR and LT groups presented a higher mean age compared to the other groups. Seroprevalence varied by age. The analysis of the presence of the individual HEV within the groups shows that the seroprevalence is higher as the age increases.

The predominant skin color in the sample was white (n=260/320, 81.3%). This socio-demographic profile is common to all groups and applicable to anti-HEV IgG positive cases (n=55/64; 85.9%). The black race had a lower seroprevalence (n=2/64, 3.1%) with a statistically significant difference in relation to the others (p<0.05). The educational level of the studied population was obtained from information of registry in the electronic medical record. For methodological reasons, this variable was not collected in the BD group. The degree of instruction corresponding to elementary education was present in 60% of the sample (n=144/320), of these, 20.8% (30/144) presented Anti-HEV IgG positive. The higher education degree presented a higher seroprevalence of Anti-HEV positive (7/25=28%), without difference (p>0.05) in comparison to Anti-HEV negative.

Considering the geographic distribution, the city of Porto Alegre, capital of the State of Rio Grande do Sul, presented the highest prevalence (53.1%). The metropolitan region reached the second highest seroprevalence (46.9%) - Table 1.

The anti-HEV IgG antibody was positive in 19.5% of the total sample, reaching the highest rate in the CIR group, 22.5%, followed by CK, LT, and LIA (20%, 18.7%, and 17.5%, respectively). The seroprevalence found in BD individuals was of 18.7% (p=NS). Two patients (2.5%) of the LT group and one (1.25%) of the BD group presented results compatible with limit of detection that characterized them as borderline, and the samples were retested and the borderline results were confirmed. The percentages are shown in Table 2. The anti-HEV IgM antibody was positive in only 1.5% of the sample (6/400) of the

six positive samples, three of which were from the CK group (3.75%). Only one patient presented the isolated IgM fraction, the others presented simultaneous positivity for the IgM and IgG fractions.

Table 1 – Sociodemographic characteristics and seroprevalence of Anti-HEV in different risk group for hepatitis E.

	Group				ELISA_HEV_IgG		Seroprevalence	
	CIR (n=80)	LT (n=80)	CK (n=80)	BD (n=80)	Positive (n=49)	Negative (n=189)	HEV IgG positive (%)	#
Age¹								
Average age	58±10.7	59.5±10.8	32.9±7.8	38.6±12	52.7±13.5	49.4±16.2	8.8	
18 - 39 year	4(5.0)	5(6.3)	65(81.3)	44(55.0)	19(29.7)	99(39.0)	16.1	a
40 - 59 year	40(50.0)	32(40.0)	15(18.8)	30(37.5)	25(39.1)	91(35.8)	21.3	a
≥ 60 year	36(45.0)	43(53.8)	0(0)	6(7.5)	20(31.3)	64(25.2)	23.5	a
Sex²								
Female	35(43.8)	36(45)	0(0)	39(48.8)	19(29.7)	9 (35.8)	17.3	a
Male	45(56.3)	44(55)	80(100)	41(51.3)	45(70.3)	163(64.2)	21.4	a
Region of origin²								
Capital	42(52.5)	36(45)	58 (72.5)	38(47.5)	34(53.1)	139(54.7)	19,5	a
Metropolitan	38(47.5)	44(55.0)	22(27.5)	42(52.5)	30(46.9)	115(45.3)	20.5	a
Race²								
White	74(92.5)	75(93.8)	52(65)	59(73.8)	55(85.9)	203(79.9)	21.2	a
Black	3(3.8)	4(5)	14(17.5)	11(13.8)	2(3.1)	30(11.8)	6.3	b
Other	3(3.8)	1(1.3)	14(17.5)	10(12.5)	7(10.9)	21(8.3)	25.0	a
Degree of education²								
None	1(1.3)	2(2.5)	0(0)	ND	0(0)	3(1.6)	0	-
Elementary	51(63.7)	43(66.2)	50(62.5)	ND	30(61.2)	112(59.2)	20.8	a
High	21(26.2)	22(27.53)	25(31.2)	ND	12(24.4)	56(29.6)	17.6	a
Higher	7(8.7)	13(16.2)	5(6.2)	ND	7(14.2)	18(9.5)	28.0	a

Significance - multiple tests. Different letters (a ≠ b) means difference statistic significant - p<0,05; Presentation by ± standard deviation ± standard and absolute frequency (%); ND - not available.

Table 2: Seroprevalence of Anti-HEV in overall sample and in different risk group for hepatitis E

Seroprevalence	Overall	CIR	LT	CK	LIA	BD
Anti-HEV IgM	1.5%(6)	1.25%(1)	0%(0)	3.75%(3)	1.25%(1)	1.25%(1)
Anti-HEV IgG	19.5%(78)	22.5%(18)	18.7%(15)	20%(16)	17.5%(14)	18.7%(15)
Borderline	0.75%(3)	0%(0)	2.25%(2)	0%(0)	0%(0)	1.25%(1)

Legend: CIR: cirrhotic patients; LT liver transplant patients; CK: crack users; LIA: residents in a low income area; BD: blood donors.

No blood or stool samples were positive for RNA-HEV PCR. Eleven stool samples (all from the LT group) and 21 from blood (8 - LT, 5 - CK; 4 - CIR; 5 - LIA and 3 - BD) showed amplification signal after ct 40 and were submitted to HEV RNA also by commercial kit and conventional PCR and in none of them the result was confirmed.

DISCUSSION

The results demonstrate that HEV circulation is high in South Brazil, as confirmed by the overall seroprevalence. In Brazil, in the last 5 years, the prevalence rates found ranged from 0.3% to 22%. The results obtained from the Mikrogens[®] brand test vary from 0.3% to 15%, and results from the Wantai[®] brand test reach margins ranging from 9.8% to 22.5%. In two studies conducted in São Paulo, BR, analyzing HCV chronic patients and liver transplanted the authors found 12.0% and 8.1% respectively. In both studies Mikrogen kit was applied (17, 18). The studies that found the highest prevalence of HEV in Brazil were performed with the Wantai[®] test, which is suggested to present higher sensitivity and specificity for HEV (19-21). Two other Brazilian studies,

performed in Southeast region, found a seroprevalence of 10.2 to 13.2%, evaluating patients with chronic HCV infection, using the Wantai[®] brand test (22, 23). Another study also performed ant-HEV with Wantai[®] test, evaluating cocaine and crack cocaine users in Midwest region, found a prevalence of 14.2% (24). The results we found in this study were higher than the previously described in other regions of Brazil, but these results were similar to those described in pregnant women and blood donors also in southern Brazil (25, 26). These results can be related to the intense European immigration to the region, with high consumption of undercooked and processed pork meat. It is important to note that HEV is present in the swine in our country. Several studies are consistent with the presence of HEV, including HEV RNA, in swine herds in Brazil (27-30). Studies conducted in Europe with the general population, patients with HIV, solid organ receptors, patients with chronic liver disease and individuals in contact with wild animals / pigs, show a prevalence ranging from 0.6 to 52.5% (7).

Recent meta-analysis has evaluated the prevalence in blood donors (Wantai[®]-tested.) Data show that France, Poland and The Netherlands are the countries with the highest prevalence (52.5, 49.6 and 31%, respectively). New Zealand, Scotland, Australia, Canada and Ireland have a prevalence of less than 10% (31). With other test - Diagnostic Bioprobes (Genelabs diagnostics), blood donors from France presented a prevalence of 3.20% (32), while in the same population, when tested with Wantai[®] kit the prevalence reached 22% (33). In a cohort study, historical samples from the 1980s, 1990s, and 2000 to 2013, collected at two Danish hospitals, were prospectively analyzed using the

Wantai[®] test. The prevalence found was 23.1%, 22.9% and 23.7%, respectively. No evidence of persistent HEV infection was found in this analysis. These data demonstrate that the virus has been circulating for decades in Europe with high prevalence but does not appear to cause disease in healthy populations (34). All these findings are consistent with the results found in our study. In addition, as in Brazil, cases of active liver disease were not frequent. However, as the clinical implications of viral infection are unknown, groups at risk, especially those transplanted from solid organs, should be monitored for persistent hepatic changes.

The present study was made up of groups that have specific characteristics that condition them as a risky population, both for the contamination and for the establishment of chronic HEV infection. It is important to note that most patients remained asymptomatic and have mild but persistent liver abnormalities. In addition, some patients with immunological involvement have negative anti-HEV IgM or IgG serology, and in this sense, according to EASL 2018 guideline, it is mandatory that such patients be evaluated using nucleic acid amplification techniques (NATs) using serum or plasma and , if possible stool specimens (2).

This single center study has limitations, including its retrospective analysis of three out of five groups, the scarce epidemiological data in some of these populations, and the relative small sample size.

A comprehensive diagnostic investigation, including full molecular analysis in serum samples, plasma, and stool of patients with cirrhotic and liver transplanted patients is one of the study's strengths. In fact, in Brazil there is no other study that investigated the presence of the virus in the stool. The

molecular test applied in this study was developed in-house, and presented sensitivity equivalent to the available commercial tests (14). Samples that had evidence of amplification were subjected to two other amplification protocols: a conventional PCR selected as the most sensitive among many tested (16) and a commercial PCR kit. Stool samples were also analyzed.

In conclusion, the results show the seroprevalence reported is among the highest rates ever found in Brazil and the HEV circulation is more common than might be expected in our country.

REFERÊNCIAS

1. Colson P, Dhiver C, Gérolami R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(12):1176-80.
2. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256-71.
3. Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol.* 2015;2015:872431.
4. Kamar N, Pischke S. Acute and Persistent Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infection: Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018.
5. Kukielka D, Rodriguez-Prieto V, Vicente J, Sánchez-Vizcaíno JM. Constant Hepatitis E Virus (HEV) Circulation in Wild Boar and Red Deer in Spain: An Increasing Concern Source of HEV Zoonotic Transmission. *Transbound Emerg Dis.* 2016;63(5):e360-8.
6. 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;69(1):36-42.
7. Horvatits T, Ozga AK, Westhölter D, Hartl J, Manthey CF, Lütgehetmann M, et al. Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2018.
8. Sarmiento-Silva RE, Arenas-Huertero F. Hepatitis E in Latin America. *Ann Hepatol.* 2019;18(4):541-2.

9. 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;8(1):3.
10. Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A, Granato CFH. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(5):535-9.
11. Passos-Castilho AM, de Sena A, Geraldo A, Spada C, Granato CF. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. *J Med Virol*. 2016;88(2):361-4.
12. Passos-Castilho AM, de Sena A, Reinaldo MR, Granato CF. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(4):468-70.
13. Hering T, Passos AM, Perez RM, Bilar J, Fragano D, Granato C, et al. Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. *J Med Virol*. 2014;86(6):948-53.
14. Ferreira AC, Gomes-Gouvêa MS, Lisboa-Neto G, Mendes-Correa MCJ, Picone CM, Salles NA, et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol*. 2018;163(1):43-9.
15. Leblanc D, Ward P, Gagné MJ, Poitras E, Müller P, Trottier YL, et al. Presence of hepatitis E virus in a naturally infected swine herd from nursery to slaughter. *Int J Food Microbiol*. 2007;117(2):160-6.
16. La Rosa G, Fratini M, Muscillo M, Iaconelli M, Taffon S, Equestre M, et al. Molecular characterisation of human hepatitis E virus from Italy: comparative analysis of five reverse transcription-PCR assays. *Virol J*. 2014;11:72.

17. Zitelli P, Gomes-Gouvea M, Mazo D, Pinho JRR, Alves VAF, Tanigawa RY, et al. The impact os HEV Infection on the Disease Severity of Patients with Chronic Hepatitis C. In: Annual Meeting of the American-Association-for-the Study-of-Liver-Diseases (AASLD);. San Francisco, CA: HEPATOLOGY; 2018. p. p.935A-A
18. Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Feitoza B, Pessoa MG, Abdala E, Terrabuio DR, et al. Evidence of Hepatitis E Virus Infection in Transplat Liver Recipients from Brazil. The Liver Meeting 2013: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): HEPATOLOGY, October, 2013; 2013. p. p. 1052A.
19. 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;89(6):1055-61.
20. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron JM, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. J Clin Virol. 2013;58(4):624-8.
21. Vollmer T, Diekmann J, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Monitoring of Anti-Hepatitis E Virus Antibody Seroconversion in Asymptomatically Infected Blood Donors: Systematic Comparison of Nine Commercial Anti-HEV IgM and IgG Assays. Viruses. 2016;8(8).
22. Bricks G, Senise JF, Pott Junior H, Grandi G, Passarini A, Caldeira DB, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil. Braz J Infect Dis. 2018;22(2):85-91.

23. Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H, Grandi G, Carnaúba-Jr D, de Moraes HAB, et al. Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2019;23(1):45-52.
24. Castro VOL, Tejada-Strop A, Weis SMS, Stábile 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;91(1):151-4.
25. Pandolfi R, Ramos de Almeida D, Alves Pinto M, Kreutz LC, Frandoloso R. In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176409.
26. Hardtke S, Rocco R, Ogata J, Braga S, Barbosa M, Wranke A, 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. *J Med Virol.* 2018;90(12):1856-62.
27. de Souza AJ, Gomes-Gouvêa MS, Soares MoC, Pinho JR, Malheiros AP, Carneiro LA, et al. HEV infection in swine from Eastern Brazilian Amazon: evidence of co-infection by different subtypes. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2012;35(5):477-85.
28. Gardinali NR, Barry AF, da Silva PF, de Souza C, Alfieri AF, Alfieri AA. Molecular detection and characterization of hepatitis E virus in naturally infected pigs from Brazilian herds. *Res Vet Sci.* 2012;93(3):1515-9.
29. Oliveira-Filho EF, 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.

30. da Costa Lana MV, Gardinali NR, da Cruz RA, Lopes LL, Silva GS, Caramori Júnior JG, et al. Evaluation of hepatitis E virus infection between different production systems of pigs in Brazil. *Trop Anim Health Prod.* 2014;46(2):399-404.
31. Capai L, Falchi A, Charrel R. Meta-Analysis of Human IgG anti-HEV Seroprevalence in Industrialized Countries and a Review of Literature. *Viruses.* 2019;11(1).
32. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucière C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):2009-10.
33. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(12):2309-12.
34. Harritshøj LH, Kirkegaard-Klitbo DM, Mejer N, Panum I, Midgley SE, Ullum H, et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus immunoglobulin G in HIV-infected individuals over three decades. *Int J Infect Dis.* 2019;84:67-72.

8 ARTIGO EM PORTUGUÊS (2)

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO AO USO DE CRACK E SOROPREVALÊNCIA DE VÍRUS DA HEPATITE E

Artigo submetido ao periódico: Cadernos de Saúde Pública

ISSN: 0102311X

Página na internet: <https://journals.lww.com/ajg/pages/default.aspx>

Marisa Boff Costa¹, Felipe Ornel², Michele Soares Gomes Gouvêa³, Cintia
Gomes Raupp², João Renato Rebello Pinho³, Lísia Von Diemen^{2, 4}, Félix
Kessler^{2, 4}, Mário Reis Álvares-da-Silva^{1, 4, 5}

¹ Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia e Hepatologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil

² Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas, Pós-Graduação em Psiquiatria,
Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

³ Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical, LIM/07, Instituto de
Medicina Tropical da USP, Departamento de Gastroenterologia, Hospital das
Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São
Paulo, Brasil.

⁴ Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

⁵ Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital de Clínicas de Porto
Alegre, Porto Alegre, Brasil.

ABSTRACT

Background: Hepatitis E (HEV) usually is a self-limited liver disease with spontaneous resolution. Crack users have higher risk of infections than general population, which contributes to the high morbimortality rates observed in this population. Few investigations have evaluated HEV in crack users; moreover, there are no studies investigating whether dependence-related variables may be associated with contamination. **Methods:** Crack users were recruited from an inpatient drug addiction hospital unit. Socio-demographic, clinical data and information on drug use were collected by the Addiction Severity Index version 6 (ASI-6) or directly in the hospital records. Serological analysis was performed by Wantai[®] Anti-HEV and in-house and commercial PCR-RNA kit. **Results:** Of the 80 crack users, 16 (20%) were anti-HEV positive. No samples were positive for PCR-RNA. HEV contamination was related to age, to the onset of drug use at an earlier age ($p=0.024$) and severity of alcohol, tobacco and crack consumption ($p<0.05$). After adjusting for the age variable, HEV seroprevalence was shown to be 11% lower for each additional year at the age of first alcohol use (PR=0.89; 95% CI=0.80-0, 98; $p=0.025$). Factors such as hygiene, previous history of imprisonment and homeless condition were not associated with the presence of the virus. **Conclusion:** Our results showed that in crack users the early onset of drug use and the severity of alcohol, tobacco and crack consumption are predictors of HEV contamination, probably related to the sharing of consumer devices and/or immuno-dependent factors.

RESUMO

Introdução: A hepatite E (HEV) é uma doença hepática geralmente autolimitada de resolução espontânea. Os usuários de crack apresentam índices de infecções por patógenos superiores aos verificados na população geral, o que contribui as altas taxas de morbimortalidade verificadas nesta população. Poucas investigações avaliaram o HEV em usuários de crack. Além disso, não há estudos investigando se variáveis relacionadas a dependência podem estar associadas à contaminação. **Método:** Usuários de crack foram recrutados em uma unidade de internação hospitalar especializada em dependência química. Dados sociodemográficos, clínicos e informações sobre o consumo de drogas foram coletados pelo *Addiction Severity Index* versão 6 (ASI-6) ou diretamente nos registros hospitalares. A análise sorológica foi realizada por Anti-HEV Wantai® e o teste de PCR-RNA foi realizado com kit *in house* e confirmado por kit comercial. **Resultados:** Dos 80 usuários de crack 16 (20%) apresentaram HEV positivo. A contaminação por HEV foi relacionada com a idade, com a precocidade do consumo de álcool ($p=0,024$) e com a intensidade do consumo de álcool, tabaco e crack (todos com $p < 0,05$). Após o ajuste para a variável idade, a soroprevalência do HEV demonstrou ser 11% menor para cada ano a mais na idade do primeiro uso de álcool (RP=0,89; IC 95%=0,80-0,98; $p=0,025$). Fatores como higiene, histórico prisional e moradia na rua, não estiveram associados à presença do vírus. **Conclusão:** Nossos resultados demonstram que em usuários de crack a precocidade do consumo de drogas e a intensidade do consumo de álcool, tabaco e crack são preditores da contaminação por HEV, provavelmente relacionados ao compartilhamento de dispositivos de consumo e/ou fatores imuno-dependentes.

INTRODUÇÃO

A hepatite E, causada pelo vírus da hepatite E (HEV) é a causa mais comum de hepatite aguda no mundo (1-3). A apresentação da doença geralmente é autolimitada e resolve-se espontaneamente em poucas semanas. Todavia, além da apresentação aguda a infecção pelo HEV pode levar a doença crônica, a insuficiência hepática e cirrose (4-6). Além disso, manifestações extra-hepáticas (5-7) também são evidenciadas e aumentam o risco de desfechos negativos, podendo levar a morte. A Organização Mundial de Saúde reconhece o HEV como um problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento.

A principal forma de transmissão do HEV é através da água contaminada, das carnes mal cozidas, em especial de suínos. Estudos prévios exploraram a hipótese de transmissão do HEV por via sexual, todavia os dados não estão totalmente compreendidos (8). Relatos prévios também associaram a HEV com o uso de drogas injetáveis (9, 10), mas isso não está absolutamente esclarecido. Um estudo prévio demonstrou altos índices de prevalência de HEV em usuários de crack (11). Embora o uso de crack não envolva uma via sanguínea, o compartilhamento de cachimbos e aparatos usados para utilização da substância pode estar associado ao aumento do risco de infecções (12, 13). Além disso, os índices de contaminação podem ser agravados por fatores como a troca de sexo por drogas e/ou dinheiro (14, 15) e pela presença de secreções nasais em usuários intranasais (16, 17).

Está bem descrito na literatura que usuários de crack apresentam índices de infecções por patógenos superiores aos verificados na população geral,

sobretudo de transmissão sexual, como HIV; transmissão interpessoal, como tuberculose, transmissão sanguínea, como Hepatite C e de veiculação hídrica, como as Hepatites A, E e D (15). Todavia, a relação entre dependência de crack e HEV ainda é pouco estudada. Ressalta-se que além de se tratar de uma droga de alto potencial dependógeno, as múltiplas vulnerabilidades verificadas nesta população (18) podem potencializar o risco de contaminação, sobretudo de doenças infecciosas que por sua vez estão associadas a maiores riscos de morbimortalidade. Assim, a infecção por doenças contagiosas em usuários de crack é considerada um problema de saúde pública (19-21).

O fato de o HEV causar complicações em grupos vulneráveis torna este estudo de suma relevância para compreender a relação da doença com os usuários de crack, considerando seus fatores associados. Com isso, será possível avançar no âmbito de diagnóstico diferencial e tratamento, impactando positivamente na qualidade da saúde pública. Assim, este estudo tem o objetivo de analisar os fatores associados à soropositividade do Anti-HEV em usuários de crack, como o uso de drogas, histórico de encarceramento, comportamento sexual de risco, moradia na rua e outros fatores sócios demográficos.

MÉTODOS

Amostra composta por 80 participantes com diagnóstico de transtorno por uso de substâncias que utilizavam crack como droga de preferência, recrutados de forma consecutiva em uma unidade de internação especializada em

dependência química em um hospital público de Porto Alegre. Foram excluídos os indivíduos que apresentaram transtornos psicóticos e/ou déficit cognitivo grave. O processo de aplicação dos instrumentos de pesquisa ocorreu após a estabilização dos sintomas iniciais de abstinência, quando o paciente apresentava condições cognitivas para compreender as questões. A coleta do dado foi conduzida de modo a obter a idade do primeiro uso e o tempo de uso de cada substância. As avaliações ocorreram geralmente entre o 5º e o 15º dia de internação. Dados sócio demográficos, clínicos e informações sobre o consumo de drogas foram coletados pelo *Addiction Severity Index* versão 6 (ASI-6), instrumento que consiste de uma entrevista estruturada multidimensional que avalia o impacto do uso de substância na vida do paciente em 7 áreas: médico, trabalho, aspectos legais, aspectos sócio familiares, psiquiátrico e uso de álcool e outras drogas (22). Informações sobre idade do primeiro consumo e anos de consumo de substâncias foram coletadas diretamente nos prontuários hospitalares. Resultados de exames clínicos, também foram verificados, a partir de registros de prontuário.

Para detecção qualitativa dos anticorpos da classe IgM e IgG do Anti-HEV IgG ou IgM foi utilizada técnica de ELISA (Wantai®, Beijing, China). Amostras positivas para IgM e/ou IgG foram submetidas a extração de RNA usando um kit QIAmp® MinElute® Virus Spin (QIAGEN, Hilden Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante. As amostras dos pacientes foram testadas em triplicata com controles negativos incluídos em cada execução diluições seriadas do padrão de referência HEV (23). Nos casos suspeitos de replicação,

as amostras foram testadas com Kits comerciais (ALTONA - RealStar[®] HEV RT-PCR, Hamburg, Alemanha) (24).

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL). A regressão de Poisson foi utilizada para a análise multivariada. A razão de prevalência (RP) de HEV soropositivo controlada por idade e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados. As variáveis categóricas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%) e associações com IgG positivo e negativo foram investigadas por teste Exato de Fisher para cruzamentos 2x2 e por teste Qui-quadrado para >2x2. As variáveis quantitativas, como os exames, foram apresentadas por mínimo, máximo, média e desvio padrão e, as diferenças entre os grupos IgG positivo e negativo, foram testadas via teste-T para as variáveis com distribuição normal e via teste Mann-Whitney para as variáveis com distribuição assimétrica. Todos os indivíduos incluídos foram consentidos por escrito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS

Das 80 amostras coletadas, 16 foram positivas para anti-HEV IgG e três para anti-HEV IgM. Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-PCR. A idade média foi de $32,2 \pm 7,7$ anos de idade. Analisando os fatores sócios demográficos é notável que o fator de risco associado ao HEV foi à idade, pois quanto maior a idade maior a chance de ter tido contato com o vírus. Variáveis como, cor da

pele, escolaridade e estado civil apresentaram percentuais semelhantes entre os grupos Anti-HEV positivo e negativo sem significância entre eles (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados sócios demográficos associados à soroprevalência do HEV na população de usuários de crack

	Total (n=80)	Anti-HEV IgG		p-valor
		Positivo	Negativo	
Idade¹				
	32,2±7,7	36,2±6,8	31,2±7,7	0,021
Escolaridade²				
Fundamental	50(62,5)	11(68,8)	39(60,9)	0,921
Médio	26(32,5)	4(25)	22(34,4)	
Superior	4(5)	1(6,3)	3(4,7)	
Cor da pele²				
Branco	52(65)	11(68,8)	41(64,1)	0,424
Mestiço	14(17,5)	2(12,5)	12(18,8)	
Preto	14(17,5)	3(18,8)	11(17,2)	
Estado civil²				
Não casado	53(67,9)	13(92,9)	40(62,5)	0,547
Casado	25(32,1)	1(7,1)	24(37,5)	

HEV: vírus da hepatite E;

¹Média ± desvio padrão, teste T. ²Frequência (%), teste Qui-quadrado de associação.

Ao avaliarmos as variáveis relacionadas à gravidade de dependência ao crack (ASI-6), os dados demonstraram que os fatores de risco associados ao Anti-HEV são àqueles relacionados ao consumo de álcool, tabaco e crack. Nestas variáveis, o tempo de uso foi significativo em todos os casos (álcool, $p=0,005$; tabaco, $p=0,013$; crack, $p=0,039$). Após o ajuste para a variável idade, a soroprevalência do HEV demonstrou ser 11% menor, em média, para cada ano a mais na idade do primeiro uso de álcool (RP=0,89; IC 95%=0,80-0,98; $p=0,025$). Na tabela 2, são apresentadas as demais variáveis analisadas.

Condições relacionadas à exposição do vírus, considerando a transmissão oral-fecal, tais como higiene, prisão e moradia na rua, não estiveram associadas à presença do vírus.

Tabela 2 – Associação entre Anti-HEV IgG e variáveis de exposição a situações de risco e uso de drogas.

	Total	Anti-HEV IgG		Regressão Poisson			
		Positivo	Negativo	p-valor	RP	IC 95%	p-valor
Condição de exposição ao vírus moradia/higiene ² (n=66)							
Moradia Boa	42(63,6)	11(73,3)	31(60,8)	0,548	(ref.)	-	-
Moradia Ruim	24(36,4)	4(26,7)	20(39,2)		0,74	0,26-2,10	0,575
Ter sido preso ² (n=45)	31(38,8)	7(43,8)	24(37,5)	0,279	3,63	0,45-29,0	0,225
Ter morado na rua ² (n=80)	25(31,3)	6(37,5)	19(29,7)	0,937	1,34	0,55-3,24	0,515
Alcool ¹ (n=75)							
Idade primeiro uso	14,7±3,6	13,1±2,7	15,1±3,7	0,024	0,89	0,80-0,98	0,025
Anos de uso regular	16,9±9,2	22,7±7,9	15,4±8,9	0,005	1,03	0,90-1,18	0,631
Tabaco ¹ (n=67)							
Idade primeiro uso	14,4±4,5	13,1±3,0	14,7±4,7	0,158	0,90	0,80-1,01	0,070
Anos de uso regular	16,1±8,8	22,1±9,0	14,8±8,2	0,013	1,03	0,97-1,11	0,329
Maconha ¹ (n=74)							
Idade primeiro uso	14,4±2,6	14,2±2,8	14,5±2,6	0,727	0,94	0,77-1,16	0,572
Anos de uso regular	13,3±8,3	15,7±9,7	12,8±7,9	0,312	1,01	0,95-1,07	0,864
Cocaína ¹ (n=72)							
Idade primeiro uso	17,9±4,4	18,2±4,0	17,9±4,5	0,654	0,98	0,88-1,10	0,781
Anos de uso regular	10,7±7,7	14,1±9,1	10,1±7,3	0,157	1,00	0,94-1,07	0,932
Crack ¹ (n=75)							
Idade primeiro uso	23,6±8,2	25,6±8,3	23,1±8,2	0,189	0,10	0,95-0,89	1,011
Anos de uso regular	8,3±6,0	10,5±5,2	7,7±6,1	0,039	1,04	0,98-1,10	0,166

HEV: vírus da hepatite E;

¹Média ± desvio padrão, teste T. ²Frequência (%), teste Qui-quadrado de associação. RP = Razão de Prevalência de HEV soropositivo controlada por idade, estimação por regressão de Poisson robusta.

Por se tratar de poliusuários, uma matriz de correlação entre os anos de uso das substâncias e a soroprevalência do HEV foi calculada e demonstrou que o tempo de uso, independentemente da substância, não se correlacionou à presença do vírus (Figura 1).

	Álcool	Tabaco	Maconha	Cocaína	Crack
Álcool	1	0,727*	0,516*	0,537*	0,239
Tabaco		1	0,404*	0,437*	0,424*
Maconha			1	0,532*	0,432*
Cocaína				1	0,324*
Crack					1

*p<0,05

Figura 1 - Matriz de correlações entre anos de uso das cinco substâncias psicoativas e a soroprevalência do HEV.

DISCUSSÃO

Os principais resultados evidenciados neste estudo demonstram: 1) alta prevalência de Anti-HEV em usuários de crack, 2) que a precocidade do consumo de álcool e o tempo de exposição (em anos) ao álcool, ao tabaco e ao crack foram associados à contaminação. Não é do conhecimento dos autores a existência de outros estudos que tenham associado à infecção por HEV a gravidade do consumo de drogas, tampouco a precocidade do consumo de álcool.

A soroprevalência de Anti-HEV nos usuários de crack avaliados foi de 20%, estes resultados são expressivamente superiores à estimativa da população

geral Brasileira, mensurada em 3%(25). A taxa de infecção também foi superior a evidência em um estudo prévio realizado com usuários de crack recrutados na região centro-oeste do Brasil, que ponderou 14%de contaminação (11). Estas diferenças podem ser decorrentes de diferenças regionais, já que são regiões com características geográficas e socioeconômicas muito distintas. Além disso, há diferenças no perfil da amostra, enquanto a investigação anterior recrutou pacientes em serviços ambulatoriais, no presente estudo os pacientes foram recrutados em uma internação hospitalar especializada em dependência química, que atende pacientes refratários ao tratamento ambulatorial e que necessitam de atenção hospitalar para estabilização, ou seja, trata-se de pacientes potencialmente mais graves do ponto de vista da dependência, se comparados aos ambulatoriais.

A única variável sócio demográfica associada à contaminação pelo HEV foi à idade, o que está em linha com estudos prévios (10, 11, 26). Outros fatores socioeconômicos que poderiam ser, a priori, fatores de risco para a infecção conforme evidenciado em investigações prévias como: moradia na rua (9, 27), condições ambientais, histórico de encarceramento (10, 28) ou coinfeção por HIV, sobretudo naqueles com baixa contagem de CD4 e imunodeprimidos (29) não foram relacionados à contaminação pelo HEV. Ressalta-se que apesar de não haver diferenças estatísticas - o que pode ser decorrente do tamanho amostral - estas variáveis foram superiores no grupo Anti-HEV positivo para esta amostra, o que está em consonância com investigações prévias.

Os usuários de crack estão expostos a várias vias de risco biológicas, físicas e sociais que podem contribuir direta e indiretamente para os processos de

doença. Investigações anteriores estabeleceram que o uso de crack está associado a uma série de problemas de saúde, incluindo a contaminação por doenças sexualmente transmissíveis como o HIV e as hepatites (18, 30), todavia a associação do HEV a gravidade do consumo é algo novo e intrigante.

Os altos índices de contaminação em usuários de crack podem ser decorrentes de diversos fatores. Inicialmente precisa-se considerar o compartilhamento de instrumentos de consumo de crack (12, 13) que diante da presença de fissuras labiais e secreções nasais, frequentes nesta população, podem potencializar a infecção por doenças (16, 17). Além disso, este quadro também pode ser influenciado por fatores como a exposição a comportamentos sexuais de risco (14, 31, 32) e troca de sexo por drogas e/ou dinheiro (14, 15). Por fim, precisam-se considerar as alterações no sistema imunológico decorrentes do consumo de crack (33). A exposição ao crack aumenta a neurotoxicidade, levando a apoptose neuronal ou morte celular. Além disso, a droga rompe a barreira hematoencefálica, gerando o influxo de células inflamatórias no SNC, resultando em anormalidades clínicas e patológicas variadas. Além disso, a cocaína modula a expressão de citocinas e quimiocinas que regula as respostas imunes (34). Todos estes fatores são agravados pelas múltiplas situações de vulnerabilidade, a que esta população é exposta (18).

O policonsumo de drogas, amplamente verificado em usuários de crack contribui para o agravamento da doença e piora do prognóstico (35, 36). Isso também pode estar associado os altos índices de contaminação. Ressalta-se que o início precoce do consumo de álcool foi associado ao HEV. A idade do primeiro uso de qualquer droga foi preditora da progressão ao crack, o que

sinaliza que a precocidade do uso é um fator de risco importante para a gravidade (37), hipótese que encontra consonância na teoria da porta de entrada (38, 39). Estes dados são relevantes na interpretação destes resultados, pois demonstra que se trata de uma amostra amplamente exposta a substâncias, mesmo antes do uso de substância psicoativas, o que pode gerar um risco cumulativo.

A associação do HEV com o consumo de álcool é consistente com o evidenciado em investigações prévias (40-42). A exposição ao álcool e os vírus da hepatite exploram mecanismos comuns para promover doenças do fígado. O uso de álcool afeta negativamente células e vias do sistema imunológico, consideradas essenciais para a imunidade antiviral das hepatites. Além disso, os efeitos sinérgicos dos vírus da hepatite e do álcool nas membranas celulares levam a deficiência da imunidade antiviral e conduzem a um ambiente pró-inflamatório no fígado, ajudando assim a sustentar o ciclo vital e promovendo uma progressão rápida e um curso mais grave da doença hepática (43). Inicialmente pondera-se a ação nociva do álcool sobre o sistema imunológico (44, 45). Além disso, o consumo de álcool aumenta o risco de doenças hepáticas, piora o resultado clínico (incluindo o carcinoma hepatocelular) e acelera o grau de fibrose (46). Por fim, há relatos de que o HEV parece estar relacionado à intensidade do consumo de álcool (42).

Há relatos prévios associando o tabagismo ao HEV (47), todavia esta relação não está bem estabelecida. Uma meta-análise recente verificou que o tabagismo estava significativamente associado à doença hepática em uma população de não bebedores (48), isso pode ser decorrente do efeito nocivo

sobre enzimas hepáticas (49-51), além disso, a intensidade do consumo pode estar relacionada ao desenvolvimento de doenças hepáticas (51, 52).

CONCLUSÕES

Nossos resultados demonstram que a precocidade do consumo de álcool e a intensidade do consumo de álcool, tabaco e crack são preditores da contaminação por HEV. Isso pode ser decorrente dos danos cumulativos biológicos e sociais a que esta população é exposta. Isso reafirma a necessidade de desenvolvimento de políticas específicas, pautadas nas peculiaridades desta população.

REFERÊNCIAS

1. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(31):7030-45.
2. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1237-44.
3. Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Viol J*. 2010;7:213.
4. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17086.
5. Guerra JAdAA, Kampa KC, Morsoletto DGB, Junior AP, Ivantes CAP. Hepatitis E: A Literature Review. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2017;5(4):376-83.
6. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(1):20-7.
7. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterology report*. 2016;4(1):1-15.
8. Heil J, Hoebe CJPA, Loo IHMv, Cals JWJ, van Liere GAFS, Dukers-Muijrs NHTM. Hepatitis E prevalence in a sexual high-risk population compared to the general population. *PloS one*. 2018;13(1):e0191798-e.

9. Kaba M, Brouqui P, Richet H, Badiaga S, Gallian P, Raoult D, et al. Hepatitis E virus infection in sheltered homeless persons, France. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(11):1761-3.
10. Christensen PB, Engle RE, Jacobsen SE, Krarup HB, Georgsen J, Purcell RH. High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users. *J Med Virol*. 2002;66(1):49-55.
11. Castro VOL, Tejada-Strop A, Weis SMS, Stabile AC, de Oliveira S, 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;91(1):151-4.
12. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and Hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2007;89(1):1-12.
13. Fischer B, Powis J, Firestone Cruz M, Rudzinski K, Rehm J. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):29-32.
14. Harzke AJ, Williams ML, Bowen AM. Binge use of crack cocaine and sexual risk behaviors among African-American, HIV-positive users. *AIDS Behav*. 2009;13(6):1106-18.
15. Bastos FI, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2014
16. McMahon JM, Simm M, Milano D, Clatts M. Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004;3:6.

17. Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, Tortu S, et al. Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):931-4.
18. Halpern SC, Scherer JN, Roglio V, Faller S, Sordi A, Ornell F, et al. [Clinical and social vulnerabilities in crack users according to housing status: a multicenter study in six Brazilian state capitals]. *Cad Saude Publica*. 2017;33(6):e00037517.
19. Coutinho C, Bastos LS, da Mota JC, Toledo L, Costa K, Bertoni N, et al. The risks of HCV infection among Brazilian crack cocaine users: incorporating diagnostic test uncertainty. *Scientific Reports*. 2019;9(1):443.
20. do Valle Leone de Oliveira SM, Ferreira da Silva E, Coimbra Motta-Castro AR, de Oliveira Landgraf de Castro V, Stabile AC, Mello Miranda Paniago A, et al. Tuberculosis infection among cocaine crack users in Brazil. *Int J Drug Policy*. 2018;59:24-7.
21. Des Jarlais DC, McKnight C, Arasteh K, Feelemyer J, Perlman DC, Hagan H, et al. A perfect storm: crack cocaine, HSV-2, and HIV among non-injecting drug users in New York City. *Substance use & misuse*. 2014;49(7):783-92.
22. Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, et al. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(1):24-33.
23. Leblanc D, Ward P, Gagné MJ, Poitras E, Müller P, Trottier YL, et al. Presence of hepatitis E virus in a naturally infected swine herd from nursery to slaughter. *Int J Food Microbiol*. 2007;117(2):160-6.

24. La Rosa G, Fratini M, Muscillo M, Iaconelli M, Taffon S, Equestre M, et al. Molecular characterisation of human hepatitis E virus from Italy: comparative analysis of five reverse transcription-PCR assays. *Viol J.* 2014;11:72.
25. 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;8(1):3.
26. Junaid SA, Agina SE, Abubakar KA. Epidemiology and associated risk factors of hepatitis e virus infection in plateau state, Nigeria. *Virology : research and treatment.* 2014;5:15-26.
27. Smith HM, Reporter R, Rood MP, Linscott AJ, Mascola LM, Hogrefe W, et al. Prevalence study of antibody to ratborne pathogens and other agents among patients using a free clinic in downtown Los Angeles. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1673-6.
28. Rapicetta M, Monarca R, Kondili LA, Chionne P, Madonna E, Madeddu G, et al. Hepatitis E virus and hepatitis A virus exposures in an apparently healthy high-risk population in Italy. *Infection.* 2013;41(1):69-76.
29. Debes JD, Pisano MB, Lotto M, Re V. Hepatitis E virus infection in the HIV-positive patient. *J Clin Virol.* 2016;80:102-6.
30. Butler AJ, Rehm J, Fischer B. Health outcomes associated with crack-cocaine use: Systematic review and meta-analyses. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:401-16.
31. Mishra A, Pilowsky D, Jacobson J. Non-injected illicit drugs and alcohol and HIV-related high-risk sexual behaviors in a street-recruited sample of non-injecting drug users in New York City 2010.

32. Vagenas P, Lama JR, Ludford KT, Gonzales P, Sanchez J, Altice FL. A systematic review of alcohol use and sexual risk-taking in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;34(4):267-74.
33. Pellegrino TC, Dunn KL, Bayer BM. Mechanisms of cocaine-induced decreases in immune cell function. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(4):665-75.
34. Cook JA. Associations between use of crack cocaine and HIV-1 disease progression: research findings and implications for mother-to-infant transmission. *Life sciences*. 2011;88(21-22):931-9.
35. Narvaez JCM, Jansen K, Pinheiro RT, Kapczinski F, Silva RA, Pechansky F, et al. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Compr Psychiatry*. 2014;55(6):1369-76.
36. Falck RS, Wang J, Siegal HA, Carlson RG. The prevalence of psychiatric disorder among a community sample of crack cocaine users: an exploratory study with practical implications. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(7):503-7.
37. Pianca TG, Rohde LA, Rosa RL, Begnis AP, Ferronato PB, Jensen MC, et al. Crack Cocaine Use in Adolescents: Clinical Characteristics and Predictors of Early Initiation. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10):e1205-e10.
38. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet*. 2012;379(9810):55-70.
39. Kandel DB, Yamaguchi K, Chen K. Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. *J Stud Alcohol*. 1992;53(5):447-57.

40. Adjei AA, Tettey Y, Aviyase JT, Adu-Gyamfi C, Mingle JA, Nartey ET. Unexpected elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels and hepatitis E virus infection among persons who work with pigs in accra, Ghana. *Virology*. 2010;7:336.
41. Jiang M, Cui WH, Li B, Wang YL, Gong LF, Liu J. [Epidemiological study on risk factors of hepatitis E in Yantai, Shandong province]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010;31(12):1417-20.
42. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, Ellis V, Ali R, Ramnarace R, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1200-5.
43. Dolganiuc A. Alcohol and Viral Hepatitis: Role of Lipid Rafts. *Alcohol research : current reviews*. 2015;37(2):299-309.
44. Romeo J, Wärnberg J, Nova E, Díaz LE, Gómez-Martinez S, Marcos A. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *Br J Nutr*. 2007;98 Suppl 1:S111-5.
45. Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey RS. Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol Res*. 2015;37(2):287-97.
46. Khan KN, Yatsunami H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(3):286-95.
47. Pisanic N, Rahman A, Saha SK, Labrique AB, Nelson KE, Granger DA, et al. Development of an oral fluid immunoassay to assess past and recent hepatitis E virus (HEV) infection. *Journal of immunological methods*. 2017;448:1-8.

48. Akhavan Rezayat A, Dadgar Moghadam M, Ghasemi Nour M, Shirazinia M, Ghodsi H, Rouhbakhsh Zahmatkesh MR, et al. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE open medicine*. 2018;6:2050312117745223-.
49. Avti PK, Kumar S, Pathak CM, Vaiphei K, Khanduja KL. Smokeless tobacco impairs the antioxidant defense in liver, lung, and kidney of rats. *Toxicol Sci*. 2006;89(2):547-53.
50. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoke induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227(9):823-9.
51. Azzalini L, Ferrer E, Ramalho LN, Moreno M, Dominguez M, Colmenero J, et al. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats. *Hepatology*. 2010;51(5):1567-76.
52. Liu Y, Dai M, Bi Y, Xu M, Xu Y, Li M, et al. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *Journal of epidemiology*. 2013;23(2):115-21.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos as pesquisas de prevalência do HEV geraram conhecimento acerca da distribuição geográfica do vírus e das manifestações clínicas que podem estar relacionadas à infecção crônica, em especial em pacientes imunocomprometidos. Esse conhecimento tem auxiliado na compreensão dos fatores associados ao risco da doença hepática pelo vírus, bem como a definir qual o real papel da infecção pelo HEV dentre as doenças hepáticas. Ademais, ainda são desconhecidos os fatores envolvidos no desencadeamento das manifestações extra-hepáticas do vírus. Ainda há muito que ser investigado para que se alcance esse objetivo. No Brasil, os dados sobre essa infecção viral podem ser ainda considerados limitados, o que justifica os esforços para a detecção da doença em diferentes regiões e grupos de risco. O presente estudo foi realizado com o intuito de averiguar a importância da doença no estado do Rio Grande do Sul, e para tal foi verificada a prevalência em diferentes grupos. Os termos de consentimento livre e esclarecidos estão descritos no Anexo III. Os procedimentos relacionados ao estudo, incluindo critérios de inclusão e exclusão e métodos laboratoriais encontram-se no Anexo IV e o instrumento de coleta de dados clínicos e informações sobre o consumo de drogas encontram-se no Anexo V. Neste estudo em torno de 20% da amostra geral foi positiva para anticorpos anti-HEV, dados esses que apontam para uma prevalência maior do que a encontrada nos estudos realizados na região Sudeste do país, onde se concentra a maior parte das investigações da área. Os achados deste estudo mostram que o vírus circula em nosso meio, não só em pacientes imunodeprimidos, mas também, e de forma mais alarmante, em doadores de sangue. Esta alta prevalência preocupa em relação ao risco de disseminação do vírus. Além disso, o fato do HEV estar

circulando de forma significativa no estado levanta a possibilidade de que essa infecção viral possa ser responsável por casos de hepatites agudas, que restam sem diagnóstico porque ainda não é rotina nos serviços a pesquisa do HEV. A própria disponibilidade do teste é restrita, mesmo quando há a suspeita da doença. Uma utilidade prática deste estudo seria o alerta às autoridades de saúde de que a falta de atenção à infecção pelo HEV deve mudar. Deve-se salientar que essa pesquisa foi feita de uma forma extensa, com uso de teste doméstico, mas também com teste comercial e, em dois grupos, com avaliação não apenas da presença do vírus no sangue, mas também nas fezes, o que torna os resultados ainda mais confiáveis. Nossos resultados não permitem associar nenhuma manifestação encontrada, hepática ou extra-hepática, ao HEV, uma vez que não encontramos carga viral que configurasse doença ativa na população.

Em conclusão, este estudo demonstra que a infecção pelo HEV é mais comum do que se poderia esperar em nosso meio, mas deixa claro que a hepatite E ainda merece maiores estudos. Estudos populacionais bem conduzidos são necessários para que possam vir a ser adequadamente respondidas várias perguntas que ainda restam em relação a essa infecção e, desta forma, definir o real papel do HEV no país.

10 ANEXOS

Anexo I: Tabela de estudos de prevalência do HEV na Europa publicados nos últimos 5 anos.

	Título, Autor, Ano	Amostra	Prevalência IgM e IgG (teste)	Prevalência RNA-PCR	Principais resultados
1	Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, Vettorazzi E, Lohse AW, Dalton HR, Pischke S. 2016	432 estudos População geral, pacientes com HIV, receptores de órgãos sólidos, pacientes com doença hepática crônica e indivíduos em contato com animais selvagens e suínos.	Wantai (WT): 17% Mikrogen(MG): 10%, MP-diagnósticos (MP): 7% DiaPro: 4% Abbott 2%	Não descrito	As estimativas de soroprevalência variaram de 0,6% a 52,5%, aumentaram com a idade, mas não foram relacionadas ao sexo. O ensaio WT relatou taxas de soroprevalência significativamente maiores em todas as coortes ($p < 0,001$). Indivíduos em contato com suínos/animais silvestres apresentaram taxas de soroprevalência significativamente maiores que a população geral, independentemente do ensaio ($p < 0,0001$). Não houve diferença entre quaisquer outras coortes. A maior soroprevalência foi observada na França (WT:32%, MP: 16%), a menor na Itália (WT: 7,5%, MP 0,9%)
2	Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study. Hassan-Kadle MA, Osman MS, Ogurtsov PP. 2018	Três estudos – (Não identificando a população)	Prevalência encontrada foi de 46,86%	Não descrito	Notavelmente, o número total de estudos foi pequeno, e os estudos individuais apresentavam tamanho de amostra variável
3	Hepatitis E virus infection in Turkey: a systematic review. Leblebicioglu H, Ozaras R. 2018	Quinze estudos avaliaram a população geral e 13 avaliaram grupos específicos.	A prevalência de HEV variou de 0 a 12,4%	Não descrito	As crianças tiveram menor prevalência que os adultos. A prevalência foi determinada em 7-8% em mulheres grávidas, 13% em pacientes com HBV, 54% em pacientes com HCV, entre 13,9 e 20,6% em pacientes com insuficiência renal e 35% em trabalhadores da agricultura. Entre os indivíduos que imigraram da Turquia para a Europa, a soroprevalência de HEV foi encontrada em 10,3% na Itália e 33,4% na Holanda
4	Hepatitis E virus infection: an	107 artigos com indivíduos	A soroprevalência variou de 2 a 7.8%	Não descrito	Os dados referentes à soroprevalência podem, no entanto, ter sido afetados pelos diferentes kits laboratoriais utilizados

	emerging occupational risk? De Schryver A, De Schrijver K, François G, Hambach R, van Sprundel M, Tabibi R, Colosio C. 2015	expostos ou não expostos ao contato ocupacional com suínos.	na Europa.		na análise. O uso de ensaios de IgG mais sensíveis levou ao aumento das estimativas de soroprevalência, por um fator de 3-4%.
5	Hepatitis E virus infection in swine workers: A meta-analysis. Huang X, Huang Y, Wagner AL, Chen X, Lu Y. 2019	32 estudos, de 16 países com trabalhadores relacionados ao trato com suínos e a população em geral, incluindo residentes locais, doadores de sangue e não expostos ao contato com suínos	A razão de prevalência (RP) para trabalhadores em contato com suínos foi estimada em 1,52 (IC 95% 1,38-1,76) com o I ² sendo 71%	Não descrito	Uma análise de subgrupo indicou ainda o aumento da prevalência de Anti-HEV IgG em suinocultores na Ásia (RP=1,49), na Europa (RP=1,93) e nos demais grupos - ocupações relacionadas a suínos, incluindo suinocultores, açougueiros, processadores de carne, varejistas de suínos e veterinários a RP variou entre 1,19 e 1,75.

Banco de dados: Pubmed; Indexadores: "Prevalence" and "HEV" and "Europe"; Tipos de artigos: Metanálise e Revisões sistemática; População: Humanos; Data da busca: 17 de junho de 2019; Resultado da busca: 7 artigos. Um artigo apresentava perfil de risco de transmissão entre suínos e humanos e não trazia resultados de prevalência, além ter sido realizado no Canadá. Outro estudo apresentava prevalência no Oriente Médio e Mediterrâneo Oriental.

Anexo II: Tabela de estudos de prevalência do HEV no Brasil publicados nos últimos 5 anos.

	Título, Autor, Ano	População	Prevalência IgM e IgG (teste)	Prevalência RNA-PCR	Principais resultados
1	Evidence of hepatitis E virus infections among persons who use crack cocaine from the Midwest region of Brazil Vivianne O. L. Castro; Alexandra Tejada-Strop; Sabrina M. S. Weis; Andrea C. Stábile MSc Sandra M. V. L. de Oliveira; Sheila A. Teles; Saleem Kamili; Ana Rita C. Motta-Castro. 2018	698 usuários de crack	IgG (Wantai) 14,2% (99 pacientes +) IgM (Wantai) 0,2% (2 pessoas +)	Nenhuma amostra positiva para RNA	Na análise univariada, a presença de anticorpos anti-HEV aumentou significativamente com a idade, baixa escolaridade, condição de solteiro e relação anal desprotegida. Após análise multivariada, idade acima de 25 anos e ausência de parceria estável foram independentemente associadas à positividade anti-HEV.
2	Hepatitis E virus infection among rural Afro-descendant communities from the eastern Brazilian Amazon Alex Junior Souza de Souza; Candida Maria Abrahão de Oliveira; Vânia Pinto Sarmiento; André Antonio Corrêa das Chagas; Nayara Silva Nonato; Dickson Ciro Nascimento de Brito; Kemere Marques Vieira Barbosa; Manoel do Carmo Pereira Soares; Heloisa Marceliano Nunes. 2018	535 indivíduos de três comunidades rurais	IgG (Mikrogen) 0,3% (2 pacientes +) IgM (Mikrogen) 0,3% (2 pacientes +)	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	Dados demográficos das três comunidades indicaram que a maioria dos participantes era do sexo feminino (53,1%; 284/535), a faixa etária predominante era 0-15 anos (42,7%; 228/535), e a média de idade foi de 24,9 anos.
3	Hepatitis E seroprevalence and associated factors in rural settlers in Central Brazil. Freitas NR, Teles SA, Caetano KAA, Matos MA, Carneiro MADS, Gardinali NR, Pinto MA, Martins	464 moradores de zona rural	IgG (Mikrogen) 3,4% (16 pacientes +) IgM (Mikrogen) 0,0% (0 paciente +)	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	Moradia em assentamento rural por >5 anos foi associada à soropositividade para HEV. Os resultados revelaram ausência de infecção aguda e baixa prevalência de exposição prévia ao HEV.

	RMB. 2017				
4	<p>Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil.</p> <p>Ferreira AC, Gomes-Gouvêa MS, Lisboa-Neto G, Mendes-Correa MCJ, Picone CM, Salles NA, Mendrone-Junior A, Carrilho FJ, Pinho JRR. 2018</p>	354 pacientes HIV	<p>IgG (Mikrogen) 10,7% (38pacientes +)</p> <p>IgM (Mikrogen) 1,4% (5pacientes +)</p>	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	Não houve correlação significativa do status sorológico anti-HEV (positividade para IgG e/ou IgM) com sexo, idade, contagem de células CD4+, carga viral, terapia antiretroviral, níveis de enzimas hepáticas ou coinfeção com HBV e/ou HCV. Nosso estudo fornece evidências sorológicas de infecções passadas e recentes por HEV em pacientes infectados pelo HIV na cidade de São Paulo, Brasil. Entretanto, a ocorrência de infecção por HEV ativa parece ser um evento raro nesta população.
5	<p>High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population.</p> <p>Passos-Castilho AM, Reinaldo MR, Sena A, Granato CFH. .2017</p>	500 doadores de sangue	<p>IgG (Wantai) 9,8% (49 pacientes +)</p> <p>IgM (Wantai) 0,2% (1 paciente +)</p>	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	A média de idade dos participantes inscritos foi de 38,8 anos, dentro de um intervalo de 18 a 67 anos e uma idade mediana de 36 anos. A idade média dos indivíduos IgG positivo foi significativamente maior do que aqueles com IgG negativo ($p=0,006$). As faixas etárias categorizadas revelaram um aumento da soroprevalência dependente da idade ($p=0,023$). Apenas 4,3% dos indivíduos mostraram positividade para IgG anti-HEV na faixa etária de 18-29, enquanto 15,3% foram positivos para IgG anti-HEV na faixa etária de 45 a 59 anos. Estes resultados mostram um aumento de 4 vezes do risco de sofrer uma infecção por HEV ou apresentar anticorpos IgG anti-HEV positivos em idade avançada (45-59) do que em idade precoce.
6	<p>Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil.</p> <p>de Oliveira JMNS, Freitas NR1, Teles SA, Bottino FO, Lemos AS, de Oliveira JM, de Paula V, Pinto MA, Martins RMB. 2018</p>	316 pacientes transplanta dos renal	<p>IgG (Mikrogen) 2,5% (8 pacientes +)</p> <p>IgM (Mikrogen) 0,3% (1 paciente +)</p>	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	Não houve diferença estatisticamente significativa nas características epidemiológicas entre os pacientes soropositivos e soronegativos. Os níveis de ALT permaneceram elevados por pelo menos 3 meses em 25 pacientes (quatro eram infectados pelo HVC e um pelo HBV).
7	<p>High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil.</p> <p>Passos-Castilho AM, de Sena A1,2,</p>	300 doadores de sangue	<p>IgG (Wantai) 10% (30 pacientes +)</p> <p>IgM (Wantai) 0,2%</p>	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	Dados revelaram um aumento dependente na variável idade nos pacientes HEV positivos. Os presentes dados demonstram uma maior soroprevalência de IgG nos doadores de sangue do que o relatado anteriormente no Brasil

	Geraldo A, Spada C, Granato CF. 2016		(1pacientes +)		
8	In house ELISA based on recombinant ORF2 protein underline high prevalence of IgG anti-hepatitis E virus amongst blood donors in south Brazil. Pandolfi R, Ramos de Almeida D, Alves Pinto M, Kreutz LC, Frandoloso R. 2017	780 doadores de sangue	IgG (In house) 40,25% (314 pacientes +) IgM não testado	Não realizado	Desenvolvimento de um novo ELISA indireto (iELISA) baseado em um peptídeo recombinante curto derivado da proteína da cápside (ORF2p) e demonstramos seu potencial para a detecção de IgG humana contra a HEV GT3. Este iELISA mostrou uma sensibilidade de 91,4% e especificidade de 95,9%. A comparação do nosso iELISA in house com um ensaio comercial (RecomWell, Mikrogen®) mostrou 94,25% de concordância e um índice kappa de 0,88. O ELISA recombinante de ORF2 foi usado para rastrear 780 doadores de sangue para IgG e descobrimos que 314 (40,25%) desses doadores eram IgG positivos. Essa alta prevalência de anticorpos sugere, pela primeira vez, que a região Sul do Brasil pode ser endêmica para o genótipo 3 do HEV.
9	Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. Bezerra LA, de Oliveira-Filho EF, Silva JVJ Júnior, Santos Morais VM, Gonçalves JP, da Silva DM, Duarte Coêlho MRC. 2019	366 pacientes HIV	IgG (Mikrogen) 4,1% (15 pacientes +) IgM não realizado	Nenhum RNA de HEV foi detectado	Com relação aos fatores de risco, avaliamos, na análise multivariada, idade, anos de escolaridade, orientação sexual, sexo oral-anal, uso de drogas injetáveis e água encanada. Entre eles, apenas a disponibilidade de água encanada poderia estar associada à infecção pelo VHE (p=0,0182). Este estudo mostrou, pela primeira vez, a associação de água encanada como fator de proteção para a infecção pelo HEV em indivíduos com HIV.
10	Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil Ana Maria Passos-Castilho; Anede Senaa; Ana Lucia Coutinho Domingues; Edmundo Pessoa Lopes-Neto; Tibério Batista Medeiros; Celso Francisco Hernandez Granato; Maria Lúcia Ferraz. 2016	80 pacientes com esquistosomose	IgG (Wantai) 18,8% (15 pacientes +) IgM (Wantai) 0,0% (0 pacientes +)	Nenhum RNA de HEV foi detectado	Os sujeitos do estudo tinham 14-78 anos de idade, mediana de idade de 51 anos (média ± DP: 50,2 ± 13,7); 52 (65%) pacientes eram do sexo feminino. A esquistosomose foi clinicamente classificada como leve (2/80; 2,5%), moderada (52/80; 65%) ou grave (26/80; 32,5%), com base no estadiamento da fibrose periportal, segundo a classificação de Niamey.
11	Hepatitis E virus infection in patients with acute non-A, non-B,	379 pacientes com	IgG (Mikrogen) 5,3%	Nenhum RNA de HEV foi detectado	Após análise multivariada, a baixa escolaridade associou-se de forma independente à soropositividade para o HEV (p=0,005), assim como residir na área rural

	non-C hepatitis in Central Brazil. Freitas NR1, Santana EB1, Silva ÁM1, Silva SM1, Teles SA2, Gardinali NR3, Pinto MA3, Martins RM1. 2016	hepatite aguda não A, não B e não C	(20 pacientes +) IgM (Mikrogen) 0,3% (1paciente +)		(p=0,056). Em conclusão, o HEV pode ser responsável por casos esporádicos autolimitados de hepatite aguda no Brasil Central.
12	Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. Vital CL, da Silva-Nunes M, Pinto MA1, de Oliveira JM, Gaspar AM, Pereira RC, Ferreira MU. 2014	397 indivíduos população geral	IgG (Mikrogen) 12,9% (50 pacientes +) IgM (Biokit/Mikrogen) 16,3% (7 pacientes +)	Não testado	O aumento da idade foi o único determinante significativo da soropositividade para HEV (p<0,001). Nenhum agrupamento espacial significativo de soropositividade para HAV e HEV foi detectado na área. A prevalência de anti-HEV foi consideravelmente maior do que a relatada anteriormente no Brasil. A detecção de anticorpos IgM específicos para HEV em quatro indivíduos assintomáticos é altamente sugestiva da circulação de HEV nessa população rural.
13	Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. Passos-Castilho AM, de Sena A, Reinaldo MR, Granato CF. 2015	2.271 amostras coletadas de 1998 a 2013	IgG (não descrito) 4,9% IgM (não descrito) 2,1%	6 pacientes RNA positivos	A hepatite E deve ser mais investigada e incluída no diagnóstico diferencial de hepatite no Brasil.
14	Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS, Manchiero C, Dantas BP, Magri MC, Prata TVG, Nascimento M, Mazza CC, Abdala E, Barone AA, Bernardo WM. 2019	PubMed e Embase para estudos publicados até 12 de maio de 2018	A estimativa geral da soroprevalência da infecção pelo HEV na população adulta foi de 6,0% (IC95%); nas análises de subgrupos, observou-se que a prevalência de anticorpos anti-HEV nos doadores de sangue foi de 7,0% (IC95%), enquanto na população geral foi de 3,0% (IC95%).	Nenhuma amostra foi positiva para o HEV- RNA	Também avaliamos a qualidade dos artigos usando uma lista de critérios que totalizaram 9 itens. Dos 20 estudos analisados, 10 (50%) eram da região sudeste do Brasil, 3 (15%) eram da região centro-oeste, 3 (15%) eram da região norte, 2 (10%) eram da região nordeste e 2 (10%) eram da região sul. Em relação à avaliação da qualidade dos estudos, a pontuação média foi de 5,6 (variação: 4-8).
15	Hepatitis E virus infection among rural Afro-descendant communities from the eastern	535 indivíduos de três	IgG (Mikrogen) 0,3% (2 pessoas +)	Nenhuma amostra foi positiva para o	Dados demográficos das três comunidades indicaram que a maioria dos participantes era do sexo feminino (53,1%; 284/535), a faixa etária predominante era 0-15 anos (42,7%;

	Brazilian Amazon. Souza AJS, Oliveira CMA, Sarmiento VP, Chagas AACD, Nonato NS, Brito DCN, Barbosa KMV, Soares MDCP, Nunes HM. 2018	comunidades rurais afro-descendentes	IgM (Mikrogen) 0,3% (2 pessoas +)	RNA-HEV	228/535), e a média de idade foi de 24,9 anos (95 % CI: 23,3 - 26,6) (intervalo = 0-88; DP = 19,6).
16	Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil. Bricks G, Senise JF, Pott Junior H, Grandi G, Passarini A, Caldeira DB, Carnaúba Junior D, Moraes HAB, Granato CFH, Castelo A. 2018	618 pacientes HCV	IgG (Wantai) 10,2% (63 pessoas) IgM (Wantai) 0,0% (0 paciente)	Nenhuma amostra foi positiva para o RNA-HEV	Maior soroprevalência foi encontrada independentemente associada com idade superior a 60 anos (p=0,02) e contato prévio com suínos (p=0,03). Cinquenta e três por cento da amostra eram do sexo masculino, com média de idade de 53,8 anos, mínima de 22 e máxima de 86 anos. História de contato prévio com porcos foi relatada por 30,4% dos pacientes avaliados. Vinte e seis casos de infecção pelo HIV (4,2%), cinco hemofílicos, três gestantes e dois pacientes transplantados foram incluídos. Três casos (0,5%) tiveram um resultado indeterminado e a informação foi considerada negativa para o teste de hipóteses. Anti-HEV IgM foi rastreado em todos os casos reativos e indeterminados para IgG e todos eles se mostraram não reativos. Para análise multivariada as seguintes variáveis foram comparadas: Sexo, idade, classe social, exposição aos porcos, consumo de carne de porco, droga injetável, tatuagens, transfusão, cirurgia prévia, hemodiálise, HIV.
17	Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. Hering T, Passos AM, Perez RM, Bilar J, Fragano D, Granato C, Medina-Pestana JO, Ferraz ML. 2014	192 pacientes transplantados renais	IgG (Mikrogen) 15% (28 pessoas) IgM não dosado	RNA de HEV foi positivo em 20 (10%)	Na análise comparativa, os pacientes infectados pelo HBV e/ou HCV apresentaram menor frequência de anti-HEV IgG (p=0,009). Não houve diferença quanto à variável demográfica, epidemiológica e laboratorial entre pacientes virêmicos e não virêmicos. Em conclusão, infecção passada e atual com HEV foi um achado frequente entre receptores de transplante renal. Os pacientes ativamente infectados (RNA positivo) não apresentaram características demográficas e epidemiológicas distintas ou alterações laboratoriais sugestivas de lesão hepática subjacente. Portanto, a infecção por HEV só pode ser detectada em pacientes imunossuprimidos pela investigação sistemática do RNA do HEV.
18	Risk factors and seroprevalence	2019	IgG (Wantai) 22,5% -	Nenhuma	A análise demográfica mostrou que 92,4% nasceram na

	<p>of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002-2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil.</p> <p>Hardtke, Rocco R, Ogata J, Braga S, Barbosa M, Wranke A, Doi E, da Cunha D, Maluf E, Wedemeyer H, Muzzillo D. 2018</p>	<p>gestantes e 199 doadores de sangue</p>	<p>19% no grupo gestante</p> <p>26% no grupo doadores de sangue</p> <p>IgM Não testado</p>	<p>amostra foi positiva para o RNA-HEV</p>	<p>Região Sul do Brasil, 4,9% no Sudeste e 2,7% foram distribuídos em outras regiões do país. Com relação à sua origem, 99% eram do Sul, 0,7% do Sudeste e 0,2% das regiões Centro-Oeste. Renda, educação, raça, número de gestações e aborto diferiram significativamente quando comparados os dois grupos ($p < 0,001$). Idade > 30 ($p = 0,012$) e o número (> 3) de gestações ($p = 0,008$) foram relacionados à positividade anti-HEV. Todas as mulheres anti-HEV IgG positivas foram RNA HEV negativo. Em conclusão, a positividade foi encontrada em uma em cada cinco mulheres jovens, o que mostrou uma necessidade urgente de mais estudos epidemiológicos no Brasil.</p>
19	<p>Previous hepatitis E virus infection, cirrhosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C.</p> <p>Bricks G, Senise JF, Pott-Jr H, Grandi G, Carnaúba-Jr D, de Moraes HAB, Granato CFH, Castelo A. 2019</p>	<p>618 pacientes HCV crônico</p>	<p>IgG (Wantai) paciente COM cirrose 13,2%</p> <p>IgG (Wantai) paciente SEM cirrose 8%</p> <p>IgM Não testado</p>	<p>RNA-HEV não testado</p>	<p>A soroprevalência de anti-HEV IgG em pacientes com cirrose foi significativamente maior do que em pacientes sem cirrose ($p = 0,04$). A soropositividade ajustada para sexo, idade e genótipo do HCV mostrou tendência de associação com a cirrose hepática ($p = 0,059$). A presença de anticorpos HEV, ajustados para idade, índice de massa corporal e cirrose, mostrou-se independentemente associada à resistência à insulina ($p = 0,045$). Pacientes com hepatite C crônica estão sob risco de superinfecção pelo vírus da hepatite E no Brasil. A tendência à associação entre cirrose e infecção prévia por HEV sugere que pode acelerar a fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica C. Além disso, a infecção prévia por HEV é independentemente associada à resistência à insulina na população estudada, o que pode ser uma manifestação extra-hepática da hepatite E que persiste após a resolução da infecção ativa e pode contribuir para a progressão da fibrose.</p>

Banco de dados: Pubmed; Indexadores: “Prevalence” and “HEV” and “Brazil”; População: Humanos; Data da busca: 15 de maio de 2019; Resultado da busca: 22 artigos. Três artigos apresentavam dados de prevalência do Uruguai, Argentina e Colômbia e portanto não foram transcritos para a tabela.

Anexo III: TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Grupo Doadores de sangue: Projeto 10-0473

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa intitulado "Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto em dispépticos funcionais e controles assintomáticos da região metropolitana de Porto Alegre: avaliação de cinco polimorfismos do gene da Lactase-florizina hidrolase e sua associação com sintomas digestivos".

Nesta pesquisa, nosso grupo de pesquisadores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está interessado em estudar a intolerância à lactose (dificuldade em digerir leite e derivados), que é um problema muito frequente na população, e que é determinado geneticamente. Em alguns casos, os sintomas desta doença podem ser confundidos com outros distúrbios, como a dispepsia funcional (também conhecida entre os leigos como "má digestão"). Estas duas condições (intolerância à lactose e "má digestão") podem ocorrer simultaneamente, ou em algumas situações, os sintomas de "má digestão" podem ser consequência da intolerância à lactose. Cientificamente, nada disso foi comprovado, o que torna importante a realização de pesquisas sobre o assunto.

Estamos convidando voluntários que não apresentem problemas digestivos, que farão parte do chamado grupo controle da pesquisa. Este convite está sendo feito para candidatos à doação de sangue do Hospital de Clínicas e para acompanhantes de pacientes dos ambulatórios do Hospital. A parte da pesquisa que incluiu pessoas com problemas digestivos já foi realizada. O objetivo da pesquisa é comparar as características genéticas do grupo controle com aquelas do grupo de indivíduos com sintomas. Caso concorde em participar, necessitamos a sua autorização para a coleta de uma amostra de sangue (para a realização dos testes genéticos de intolerância à lactose) e para a aplicação de um breve questionário. No caso dos voluntários que estiverem realizando doação de sangue, o sangue poderá ser obtido do material já coletado para a doação, não sendo necessária fazer nova coleta ou qualquer outro procedimento; o volume de sangue utilizado na pesquisa não trará qualquer prejuízo na doação de sangue realizada.

O nosso interesse é realizar uma pesquisa nos seus genes que nos ajude a entender se você é portador de características genéticas que estão relacionadas com a intolerância à lactose. Em outras palavras, os genes representam o material das células do seu corpo que é responsável pela manifestação de uma determinada característica relacionada a ele. A forma de coletar este tipo de material é através da coleta de sangue.

Não haverá nenhum tipo de custo para você realizar o exame que faz parte desta pesquisa. A realização do exame provoca um pequeno desconforto doloroso pela punção

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/MCPA n: 100473
VERSÃO APROVADA
24.03.2013 83

(como se fosse uma injeção) para a sua retirada. Algumas vezes, o local onde a agulha penetrou pode ficar um pouco azulado e doloroso (presença de hematoma). Em cerca de uma semana, este desconforto (hematoma) deve desaparecer totalmente.

Caso você não desejar participar da pesquisa, terá total liberdade para optar desta forma, sem que isso prejudique a continuidade do seu acompanhamento médico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, caso você já seja paciente deste hospital; o mesmo ocorrendo caso seja doador de sangue deste hospital.

Os médicos responsáveis estão à sua disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas.

Você poderá optar para ser comunicado sobre o resultado dos exames que serão realizados no presente estudo, que poderá indicar se você pode ser intolerante à lactose ou não.

A assinatura deste termo de consentimento informado dará autorização aos pesquisadores do estudo de utilizarem os dados obtidos somente para fins científicos, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a identidade dos pacientes.

Caso você tenha qualquer dúvida com relação a esta pesquisa, poderá entrar em contato com os pesquisadores devidamente identificados no final deste Termo, ou com o Comitê de Ética que aprovou esta pesquisa, através do telefone 3359-7640.

Materiais biológicos, como o sangue coletado, são recursos importantes para a realização dos estudos. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido poderá permitir o armazenamento da amostra coletada para utilização em pesquisas futuras relativas à dispepsia. Os resultados obtidos em outras análises a partir de sua amostra ficarão à sua disposição. Assim, seu consentimento pode ser retirado a qualquer momento; se você mudar de idéia, a amostra será descartada. Em nenhuma hipótese haverá quebra de sigilo quanto aos dados pessoais do paciente ou à liberação da amostra identificada para terceiros sem sua autorização.

Quanto ao material genético (DNA) coletado para esta pesquisa, declaro que:

() autorizo seu armazenamento e utilização em outras pesquisas, aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sem a necessidade de que o pesquisador responsável entre em contato comigo para obtenção de novo consentimento.

() autorizo seu armazenamento, sendo que a sua utilização em outras pesquisas, aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, somente poderá ocorrer se o pesquisador responsável entrar em contato comigo para obtenção de novo consentimento

() não autorizo o seu armazenamento.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA

27/03/2013 83
nº 100473

Tenho a garantia de que, caso autorize o armazenamento do material genético (DNA), este será identificado por um número de amostra, sem nome, ficando a codificação sob responsabilidade da equipe de pesquisa.

Com relação aos resultados dos exames para intolerância à lactose:

() Tenho interesse em saber dos resultados. Favor entrar em contato através de:

() telefone: _____ () ou e-mail: _____

Declaro ser de livre vontade minha participação nesta pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ de 201__.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

TESTEMUNHA (nos casos especiais)

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Pesquisadores:

Dra. Themis Reverbél da Silveira - Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia - Rua Ramiro Barcelos, 2400 2º andar 90035-003 - Porto Alegre - RS. E-mail: tsilveira@hcpa.ufrgs.br

Telefone: (51) 3359-8749

André Castagna Wortmann - Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia - R. Ramiro Barcelos, 2400 2º andar 90035-003 - Porto Alegre - RS

E-mail: wortmannastro@gmail.com

Telefone: (51) 9270-3245

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA

24, 03, 2013
nº 100473 83

Grupo Vila: Projeto 10-0249**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo CONVIDADO a participar de uma pesquisa desenvolvida pelo Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas do HCPA.

O pesquisador responsável é a Dra. Lisia von Diemen.

O OBJETIVO desse estudo é avaliar questões que podem estar relacionadas ao uso de *crack* e outras drogas, pois isso pode nos ajudar a entender as alterações que a droga causa no organismo e, assim, pensar em melhores estratégias de tratamento. A análise de algumas amostras de sangue, pode nos ajudar a entender melhor como a droga age na maneira como o cérebro reage ao *crack* e o quanto o cérebro pode ir se recuperando conforme o andamento do tratamento.

Quando você está sendo convidado para compor o grupo controle deste estudo. Para tal serão coletadas amostra do seu sangue. Se você permitir, nós iremos usar essa amostra de sangue para analisá-la e comparar com resultados encontrados em usuários de *crack* internados na nossa Unidade. Você permite a utilização dessa amostra de sangue para essa pesquisa?

() sim () não

A coleta de sangue não traz nenhum risco grave para você, exceto pela possível formação de uma área roxa no local onde foi coletado o sangue.

Atenção:

- A sua participação no estudo é totalmente voluntária.
- Você pode desistir a qualquer momento da pesquisa, sem que isso acarrete qualquer prejuízo no seu tratamento.
- Todas as informações coletadas serão mantidas de forma confidencial.

Sinta-se a vontade para esclarecer quaisquer dúvidas antes de decidir sobre sua participação no estudo.

Para demais informações, você poderá entrar em contato com a Dra. Lisia von Diemen pelos telefones 33597480 ou pelo e-mail cpad.fm@terra.com.br.

EU, _____, DECLARO TER LIDO E DISCUTIDO O CONTEÚDO DO PRESENTE TERMO DE CONSENTIMENTO.

_____/_____/_____
Assinatura do Paciente Data

_____/_____/_____
Nome do entrevistador Assinatura do entrevistador Data

Grupo Crack: Projeto 10-0249

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo CONVIDADO a participar de uma pesquisa desenvolvida pelo Centro de Pesquisas em Álcool e Drogas do HCPA.

O pesquisador responsável é a Dra. Lisia von Diemen.

O OBJETIVO desse estudo é avaliar questões que podem estar relacionadas ao seu uso de *crack* e outras drogas, pois isso pode nos ajudar a entender as alterações que a droga causa no seu organismo e, assim, pensar em melhores estratégias de tratamento. A análise de algumas amostras de sangue, pode nos ajudar a entender melhor como a droga age na maneira como seu cérebro reage ao *crack* e o quanto o cérebro pode ir se recuperando conforme o andamento do tratamento.

Quando você internou, foi coletada uma amostra do seu sangue. Esta amostra está guardada. Se você permitir, nós iremos usar essa amostra de sangue para analisá-la e entender como a droga age no seu organismo. Se você não permitir, ela será descartada. Você permite a utilização dessa amostra de sangue para essa pesquisa?

() sim () não

Além do sangue que foi coletado quando você internou, gostaríamos de coletar uma amostra de seu sangue 1 vez por semana durante a sua internação e no dia da sua alta. Dessa forma, podemos analisar semana a semana como o tratamento e a abstinência podem interferir no dano causado pela droga no seu organismo. A coleta de sangue não traz nenhum risco grave para você, exceto pela possível formação de uma área roxa no local onde foi coletado o sangue.

Você concorda com essas coletas de sangue?

() sim () não

Atenção:

- A sua participação no estudo é totalmente voluntária.
- Você pode desistir a qualquer momento da pesquisa, sem que isso acarrete qualquer prejuízo no seu tratamento.
- Todas as informações coletadas serão mantidas de forma confidencial.

Sinta-se a vontade para esclarecer quaisquer dúvidas antes de decidir sobre sua participação no estudo.

Para demais informações, você poderá entrar em contato com a Dra. Lisia von Diemen pelos telefones 33597480 ou pelo e-mail cpad.fm@terra.com.br.

EU, _____, DECLARO TER LIDO E DISCUTIDO O CONTEÚDO DO PRESENTE TERMO DE CONSENTIMENTO.

_____/_____/_____
Assinatura do Paciente Data

_____/_____/_____
Nome do entrevistador Assinatura do entrevistador Data

Grupo Cirrose: Projeto 17-0262

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Prevalência de Hepatite E em pacientes cirróticos acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é determinar o número de pessoas infectadas com o vírus da hepatite E em pacientes portadores de hepatites crônicas com diagnóstico de cirrose, acompanhados no Ambulatório das Hepatites Virais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A hepatite E ainda é uma doença negligenciada em todo o mundo, inclusive em nosso país, e se desconhece o número de casos de HEV positivo em nosso meio, tanto em controles saudáveis como em pacientes imunocomprometidos. Embora possa levar a uma doença grave, poucos esforços são feitos para sua detecção. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Gastroenterologia do HCPA.

Os pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidos aos seguintes procedimentos.

- a) coleta de 20 ml de sangue (equivale aproximadamente a uma colher de sopa) de uma veia do braço, com a finalidade de determinar a presença (ou não) do vírus da Hepatite E;
- b) coleta de amostra de fezes;
- c) consulta ao prontuário médico - solicitamos autorização para consultar os dados clínicos e os resultados dos exames laboratoriais disponíveis no seu prontuário médico e que foram solicitados pelo seu médico como parte da sua avaliação.

Os desconfortos e os riscos são mínimos e estão relacionados a coleta de sangue. A amostra será colhida de uma veia do braço e poderá causar pequenos hematomas, equimose (mancha roxa) e ardência local. Com relação ao preenchimento do questionário estipulamos um tempo de 15 minutos. As perguntas abordam itens epidemiológicos, de cunho pessoal, que poderão ou não ser respondidas pelo pacientes. Como benefício direto, o paciente conhecerá o resultado do exame de Anti-HEV e PCR positivo ou negativo para a Hepatite E. Quando o resultado do Anti-HEV for positivo será reportado no prontuário do paciente para conhecimento dos médicos do Serviço de Gastroenterologia. O acompanhamento se dará pelo ambulatório do Fígado do HCPA. Além disto, conhecer a prevalência de hepatite E na população do

Sul do Brasil pode ser útil para o desenvolvimento de políticas públicas de atenção à hepatite E, no momento inexistente em nosso país.

Gostaríamos de esclarecer que a sua participação é inteiramente voluntária, isto é, você pode optar por não participar ou se retirar a qualquer momento do estudo, sem nenhum prejuízo do atendimento que você recebe na instituição. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

As informações contidas em sua ficha clínica ou prontuário serão guardadas pela equipe do estudo e serão manuseadas de forma confidencial. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Nenhum paciente será identificado no trabalho que resultar dessa pesquisa.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com os procedimentos envolvidos.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Mário Reis Álvares-da-Silva, e com a pesquisadora Marisa Boff Costa, pelo telefone 51 3359-8749 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Armazenamento de amostras em biorrepositório

Solicitamos também a sua autorização para armazenar as amostras congeladas de sangue colhidas durante esta pesquisa para eventuais repetições das dosagens, evitando-se novas coletas. Do mesmo modo, poderão ser utilizadas futuramente em outras pesquisas sobre doenças do fígado.

Há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

(.....) SIM. Eu quero ser consultado para autorizar a cada pesquisa futura na qual será utilizado com o meu material.

Grupo Transplante: Projeto 17-0130

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Prevalência de Hepatite E em pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a prevalência de hepatite E em pacientes transplantados acompanhados no Ambulatório do Fígado no serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A hepatite E ainda é uma doença negligenciada em todo o mundo, inclusive em nosso país, e se desconhece a prevalência de HEV em nosso meio, tanto em controles sadios como em pacientes imunocomprometidos. Embora possa levar a uma doença grave, poucos esforços são feitos para sua detecção. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Gastroenterologia do HCPA.

Os pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidos aos seguintes procedimentos.

- a) coleta de 20 ml de sangue (equivale aproximadamente a uma colher de sopa) de uma veia do braço, com a finalidade de determinar a presença (ou não) do vírus da Hepatite E;
- b) coleta de amostra de fezes;
- c) consulta ao prontuário médico - solicitamos autorização para consultar os dados clínicos e os resultados dos exames laboratoriais disponíveis no seu prontuário médico e que foram solicitados pelo seu médico como parte da sua avaliação.

Os desconfortos e os riscos são mínimos e estão relacionados a coleta de sangue. A amostra será colhida de uma veia do braço e poderá causar pequenos hematomas, equimose (mancha roxa) e ardência local. Com relação ao preenchimento do questionário estipulamos um tempo de 15 minutos. As perguntas abordam itens epidemiológicos, de cunho pessoal, que poderão ou não ser respondidas pelo pacientes. Como benefício direto, o paciente conhecerá o resultado do exame de Anti-HEV e PCR positivo ou negativo para a Hepatite E. Quando o resultado do Anti-HEV for positivo será reportado no prontuário do paciente para conhecimento dos médicos do Serviço de Gastroenterologia. O acompanhamento se dará pelo ambulatório do Fígado do HCPA. Além disto, conhecer a prevalência de hepatite E na população do Sul do Brasil pode ser útil para o desenvolvimento de políticas públicas de atenção à hepatite E, no momento inexistente em nosso país.

Gostaríamos de esclarecer que a sua participação é inteiramente voluntária, isto é, você pode optar por não participar ou se retirar a qualquer momento do estudo. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

As informações contidas em sua ficha clínica ou prontuário serão guardadas pela equipe do estudo e serão manuseadas de forma confidencial. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Nenhum paciente será identificado no trabalho que resultar dessa pesquisa.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com os procedimentos envolvidos.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Mário Reis Álvares-da-Silva, e com a pesquisadora Marisa Boff Costa, pelo telefone 51 3359-8749 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Armazenamento de amostras em biorrepositório

Solicitamos também a sua autorização para armazenar as amostras congeladas de sangue colhidas durante esta pesquisa para eventuais repetições das dosagens, evitando-se novas coletas. Do mesmo modo, poderão ser utilizadas futuramente em outras pesquisas sobre doenças do fígado.

Há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

(.....) SIM. Eu quero ser consultado para autorizar a cada pesquisa futura na qual será utilizado com o meu material.

(....) NÃO. Eu dispenso a autorização futura para cada pesquisa e estou informado(a) que o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.

Anexo IV

Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo transversal com pacientes internados na Unidade Álvaro Alvim (UAA-HCPA), pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no ambulatório do Fígado do HCPA, pacientes cirróticos acompanhados no ambulatório das Hepatites Virais do HCPA e uma população de moradores de uma área considerada de risco pelas características socioambientais a que estão expostos. Como controle foi utilizado amostras de doadores de sangue do Banco de Sangue do HCPA.

Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). As determinações sorológicas e virológicas para hepatite E foram realizadas no Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia do HCPA e Laboratório de Investigações Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, respectivamente.

Amostra do estudo

Pacientes que apresentam comprometimento imunológico e/ou doenças hepáticas que os caracterizem como população de risco para a infecção pelo HEV. Todos os indivíduos incluídos no estudo possuem, ou possuíram, em algum momento vínculos com o HCPA.

População do estudo

Grupo Usuários de Crack

Amostra composta por 80 participantes com diagnóstico de Transtorno por uso de substâncias que utilizavam crack como droga de preferência, recrutados de forma consecutiva em uma unidade de internação especializada em

dependência química em um hospital público de Porto Alegre entre 2013 e 2015. Os pacientes atenderem aos seguintes critérios de inclusão:

1. Idade superior a 18 anos;
2. Diagnóstico de dependência de crack segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association 1994);

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram transtornos psicóticos e/ou déficit cognitivo grave que prejudicassem a capacidade de responder aos instrumentos de coleta.

Os sujeitos foram abordados individualmente por pesquisadores treinados e receberam uma explicação minuciosa sobre o objetivo da pesquisa, o processo de aplicação dos instrumentos de avaliação e a autorização para acesso aos dados de prontuário. O processo de aplicação dos instrumentos de pesquisa ocorreu após a estabilização dos sintomas iniciais de abstinência, quando o paciente apresentava condições cognitivas para compreender as questões. As avaliações ocorreram geralmente entre o 5º e o 15º dia de internação. A aplicação dos instrumentos foi realizada por estudantes de psicologia e enfermagem treinados e sob supervisão constante de psicólogos e psiquiatras, garantindo a qualidade dos dados e a qualidade das informações.

Dados sócio demográficos, clínicos e informações sobre o consumo de drogas foram coletados pelo Addiction Severity Index versão 6 (ASI-6), Anexo V, instrumento que consiste de uma entrevista estruturada multidimensional que avalia o impacto do uso de substância na vida do paciente em 7 áreas de funcionamento: médico, trabalho, aspectos legais, aspectos sócio familiares, psiquiátrico e uso de álcool e outras drogas.

Os diagnósticos de infecção por HIV, HCV e sífilis foram verificados por consulta a prontuários a partir dos resultados dos exames laboratoriais; a ocorrência de tuberculose prévia foi mensurada por autorrelato pelo ASI-6.

Dez mililitros de sangue foram coletados por punção venosa em um tubo de vácuo livre de anticoagulante para cada paciente. Imediatamente após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas a 4000RPM/min por 10 min e o soro foi aliquoteado, rotulado e armazenado a -80°C até o teste.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 14-0249. Todos os sujeitos incluídos na análise forneceram consentimento informado por escrito.

Grupo moradores de uma área considerada de risco

Uma amostra de 80 participantes não dependentes de crack foi obtida no Município de Canoas, Rio Grande do Sul, uma região com características sociodemográficas semelhantes aos usuários de crack e considerada de risco para a infecção pelo HEV. Os critérios de inclusão consistiram em:

1. Idade superior a 18 anos;
2. Rastreamento negativo para uso de crack;
3. Screening negativo para substâncias psicoativas.

Com base na revisão das fichas do Programa de Serviço de Família (PSF), foi realizada uma listagem de residentes em cada domicílio, organizada por ruas e respectivas numerações. A equipe de pesquisa selecionou de forma consecutiva uma amostra, pareado por idade, etnia e gênero (informações todas disponíveis na ficha do PSF). Os pesquisadores habilitados foram

treinados para coleta de sangue dos pacientes e também para a aplicação dos instrumentos.

O sangue foi coletado localmente, através punção venosa em um tubo de vácuo livre de anticoagulante. Os procedimentos de coleta e transporte seguiram as diretrizes e procedimentos operacionais padrão do HCPA. As amostras foram centrifugadas a 4000RPM/min por 10 min e o soro foi aliquotado, rotulado e armazenado a -80°C até o teste.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 14-0249. Todos os sujeitos incluídos na análise forneceram consentimento informado por escrito.

Grupo Transplante Hepático

Foram incluídos 80 pacientes, ambos os gêneros, que realizaram transplante hepático, e que estão em acompanhamento no ambulatório de transplante do Fígado do serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do HCPA. Os pacientes atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

4. Idade superior a 18 anos;
5. Concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido;
6. Estar fazendo uso de imunossupressores;
7. Não ter doado sangue nos últimos dois anos;

Os sujeitos foram abordados individualmente por pesquisadores treinados e receberam uma explicação minuciosa sobre o objetivo da pesquisa. Os dados clínicos e laboratoriais foram avaliados com base nas informações constantes no prontuário eletrônico. Os dados demográficos permitiram a caracterização da amostra com a coleta das seguintes variáveis: idade, sexo, grau de

instrução e região de origem. Foram estudadas as seguintes variáveis laboratoriais: bilirrubina total, transaminases (AST e ALT), fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, creatinina, albumina, tempo de protrombina, plaquetas e hemograma completo. As variáveis clínicas foram causa do transplante, óbito, consumo de drogas, álcool, tabagismo, tratamento antiviral prévio, comorbidades, manifestações hepáticas e extra-hepáticas e rejeição do enxerto.

O material biológico foi coletado pela equipe do estudo num total de 10 ml de sangue em frasco contendo EDTA. Após a separação de plasma e soro, as amostras foram separadas em alíquotas de 1,5 ml e armazenadas no Centro de Pesquisa Experimental do HCPA (CPE) em freezer -80°C.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 17-0130. Todos os sujeitos incluídos na análise forneceram consentimento informado por escrito.

Grupo Cirrose

Foram incluídos 80 pacientes, ambos os gêneros, acompanhados no ambulatório das hepatites do serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do HCPA. Os pacientes atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

1. Idade superior a 18 anos;
2. Concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido;
3. Diagnóstico de doença hepática: Hepatite C, Hepatite B, Hepatite autoimune;
4. Diagnóstico de cirrose por biópsia hepática, fibroscan ou diagnóstico clínico;

5. Não ter doado sangue nos últimos dois anos;

Os sujeitos foram abordados individualmente por pesquisadores treinados e receberam uma explicação minuciosa sobre o objetivo da pesquisa. Os dados clínicos e laboratoriais foram avaliados com base nas informações constantes no prontuário eletrônico. Os dados demográficos permitiram a caracterização da amostra com a coleta das seguintes variáveis: idade, sexo, grau de instrução e região de origem. Foram estudadas as seguintes variáveis laboratoriais: bilirrubina total, transaminases (AST e ALT), fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, creatinina, albumina, tempo de protrombina, plaquetas e hemograma completo. As variáveis clínicas foram, causa da cirrose, óbito, consumo de drogas, álcool, tabagismo, gravidade da cirrose de acordo com a classificação de Child-Pugh e o escore MELD, tratamento antiviral, manifestações hepáticas e extra-hepáticas.

O material biológico foi coletado pela equipe do estudo num total de 10 ml de sangue em frasco contendo EDTA. Após a separação de plasma e soro, as amostras foram separadas em alíquotas de 1,5 ml e armazenadas no Centro de Pesquisa Experimental do HCPA (CPE) em freezer -80°C.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 17-0262. Todos os sujeitos incluídos na análise forneceram consentimento informado por escrito.

Grupo Doadores de sangue

Foram incluídos 80 incluídos voluntários adultos, de ambos os sexos, que participaram do estudo 10-0473 aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA. Neste grupo somente foram incluídos indivíduos que

assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e que optaram pela alternativa “A” presente neste termo, que autoriza o armazenamento e a utilização do seu material biológico em outras pesquisas aprovadas pelo CEP do HCPA, e sem a necessidade do pesquisador responsável entrar em contato para a obtenção de novo consentimento. No momento da inclusão do voluntário, foi realizada uma entrevista para coleta de variáveis demográficas, tais quais: idade, sexo, cor da pele e cidade de procedência.

O procedimento de coleta consistiu de punção venosa de 4 ml utilizando EDTA sódico como anticoagulante. As amostras foram centrifugadas para separação do plasma e da papa leucocitária e estocadas à -80 °C no Laboratório de Genética Molecular Humana da ULBRA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 10-0473. Todos os sujeitos incluídos na análise forneceram consentimento informado por escrito.

Teste sorológico – Determinação do anticorpo anti-HEV

A determinação do HEV foi realizada por teste ELISA indireto, utilizado kit Anti-HEV Wantai[®]. O método consiste em uma prova imunoenzimática para detecção de anticorpos IgM ou IgG no soro ou plasma humano. O kit utiliza um antígeno de recombinação do capsídeo expressado em uma região altamente conservada de ORF2 do HEV. Este antígeno expressa conformações do vírus nativo e mostra reatividade extremamente elevada aos anticorpos específicos de HEV. O teste apresenta alta sensibilidade e a especificidade.

Todas as análises foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante. A absorbância (A) foi avaliada em um espectrofotômetro (Zenyth 200 rt) em 450 nm. Foi realizado o cálculo do cut-off (C.O) para a avaliação dos resultados obtidos (Negativo A/C.O. ≤ 1 ; Positivo A/C.O. ≥ 1 ; Borderline A/C.O. = 0.9-1.1).

Teste virológico – Determinação quantitativa do HEV

Nos grupos CK, VL e DS a ocorrência de infecção ativa, através da detecção do RNA viral no sangue, foi investigada nos casos de pacientes com amostras positivas para IgM e/ou IgG. Nos grupos CIR e LT a pesquisa foi feita em amostras de sangue e fezes de todos os pacientes, independente do resultado da sorologia. Para a realização do PCR *in-house* (68) inicialmente as amostras de plasma (140 μ l) e fezes foram submetidas a extração de RNA usando um kit QIAmp[®] RNA Viral mini Kit (QIAGEN, Hilden Alemanha). As amostras de fezes foram submetidas a um preparo antes da realização da extração conforme descrito por Leblanc et al., 2007(80). Inicialmente foram adicionados 900 μ l de solução salina (NaCl 0,89%) a uma alíquota com 100 μ l da amostra de fezes. A mistura foi homogeneizada e submetida a incubação em geladeira (8-10 °C) por aproximadamente 12 horas e então submetidas a centrifugação a 14.000 rpm por 10 minutos. Da suspensão obtida foram utilizados 140 μ l para a extração de RNA.

O RNA extraído foi eluído em 60 μ L de tampão de eluição e 5 μ L foram usados para amplificação por PCR em tempo real usando o kit QuantiFast Pathogen RT-PCR + IC (QIAGEN) e primers e a sonda TaqMan que anelam em uma região altamente conservada (ORF3) do genoma do HEV. O limite de detecção de 95% foi calculado usando 12 repetições de diluições seriadas do padrão

internacional da OMS (6329/10, Instituto Paul Ehrlich, Alemanha) para dar 25.000, 2.500, 250, 200, 150, 100, 50, 25 e 2,5 unidades internacionais de RNA de HEV (UI)/mL. O limite de detecção previsto para este PCR foi de 240 UI/mL (intervalo de confiança de 95%: 173-513). As amostras dos pacientes foram testadas em triplicata com controles negativos incluídos em cada execução diluições seriadas do padrão de referência HEV. Nos casos suspeitos de replicação viral, definida por curva de amplificação acima da linha do threshold após o CT 39-40, os resultados foram confirmados com um comercial (ALTONA - RealStar[®] HEV RT-PCR), conforme orientações do fabricante (80). Na tentativa de confirmação dos resultados estas amostras também foram submetidas a uma reação de nested PCR utilizando primers que anelam na região MTase (Metiltransferase) da ORF 1 produzindo um produto final de 172 pb, os quais em estudo prévios apresentaram melhor sensibilidade e possibilidade de detecção dos diferentes genótipos do HEV (81).

A amplificação foi realizada utilizando-se uma reação de one-step nested PCR, a qual combina a síntese de cDNA (transcrição reversa) e a reação de amplificação no mesmo tubo. Para isso, empregou-se o uso do kit SuperScript[®] III One-Step RT-PCR System with Platinum[®] Taq DNA Polymerase (Life Technologies, Foster City, CA, USA) e os pares de primers HEV 1679/ HEV 1680 e HEV 1681/ HEV 1682 para a primeira e segunda etapa da Nested PCR, respectivamente. Para as duas etapas de amplificação foram realizados 40 ciclos de variação de temperatura em termociclador MasterCycler[®] EPGradiente S Eppendorf[®] (Eppendorf, Canadá). Durante a primeira etapa, as amostras foram inicialmente submetidas a 50 °C por 30 minutos, para a realização da transcrição reversa. Posteriormente, foram realizados os

seguintes ciclos de variação de temperatura após uma etapa de incubação inicial a 94 °C por 2 minutos: 94 °C por 15 segundos, 51 °C por 30 segundos e 68 °C por 30 segundos. Na segunda etapa da reação, realizou-se uma nova ciclagem de temperatura a partir da incubação inicial a 94 °C por 2 minutos: 40 ciclos a 94 °C por 15 segundos, 48 °C por 30 segundos e 72 °C por 30 segundos. Para a segunda etapa de amplificação foi utilizada a enzima Platinum Taq DNA polimerase (Life Technologies).

A detecção do DNA amplificado foi realizada em agarose UltraPure™ Low Melting Point (Invitrogen, Life Technologies) 4% corado com SYBR® Safe DNA Gel Stain (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), no qual se realizou a eletroforese das amostras juntamente com o marcador de tamanho molecular 50 pb DNA Ladder (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) para identificação do tamanho do amplicon gerado.

Desfechos

Dosagem de anti-HEV em indivíduos de risco e doadores de sangue, com a caracterização filogenética viral nos indivíduos com presença de replicação do vírus.

Análise estatística

Foi utilizada uma amostra de conveniência, uma vez que não há dados disponíveis em nosso meio para cálculo do tamanho amostral. As variáveis categóricas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%) e associações com IgG positivo e negativo foram investigadas por teste Exato de Fisher para cruzamentos 2x2 e por teste Qui-quadrado para >2x2. As variáveis

quantitativas, como os exames, foram apresentadas por mínimo, máximo, média e desvio padrão e as diferenças entre os grupos IgG positivo e negativo testadas via teste-T para as variáveis com distribuição normal e via teste Mann-Whitney para as variáveis com distribuição assimétrica.

Anexo V – ASI – Escala de gravidade de dependência

ASI6

Escala de Gravidade de Dependência

The Addiction Severity Index

(ASI)

Versão 6

Resumo dos Escores de Gravidade do ASI

Sub-escalas	Ques- tão	Grau de Preocupação	Ques- tão	Necessidade de Tratamento
Médica	M23	0-1-2-3-4	M24	0-1-2-3-4
Emprego/S.	---	-----	E23	0-1-2-3-4
Álcool	D22	0-1-2-3-4	D23	0-1-2-3-4
Drogas	D47	0-1-2-3-4	D48	0-1-2-3-4
Legal	L25	0-1-2-3-4	----	-----
Lazer	F22	-----	----	0-1-2-3-4
Família/Soc.	F14	0-1-2-3-4	F15	0-1-2-3-4
Trauma	F38	0-1-2-3-4	F39	0-1-2-3-4
Filhos	F48	0-1-2-3-4	F49	0-1-2-3-4
Psiquiátrica	P20	0-1-2-3-4	P21	0-1-2-3-4

Códigos para aplicação do instrumento:

- X – não sabe ou
não entendeu a questão
- N – não se aplica
- Q – não quis responder
- B – o entrevistador deixou
em branco incorretamente

ASI6

Informações Gerais – Esta é uma entrevista padronizada que pergunta sobre várias áreas da sua vida – *saúde, emprego, uso de álcool e drogas, etc.* Algumas questões referem-se aos últimos 30 dias ou aos últimos seis meses, enquanto outras são sobre a sua vida inteira. Toda informação que você fornecer é confidencial (explique) e será utilizada para (explique). Por favor, responda às questões com a sua melhor estimativa. Se houver perguntas que você não entender ou preferir não responder, por favor, me informe. A entrevista terá uma duração de aproximadamente uma hora. Você tem alguma pergunta antes de nós começarmos? Primeiro começaremos com algumas informações gerais.

Nome do Paciente: _____

G1. Código do paciente:

Nome do Entrevistador: _____

G2. Código do Entrevistador:

ou

G3. Código do Observador:

G4. Data da Entrevista: / /

G5. Data de Admissão: / /

G6. Os dados da entrevista serão referentes ao período:

1 – Anterior à data da própria entrevista:

2 – Anterior à data de admissão:

3 – Anterior à outra data: / /

G7. Hora de Início:

G8. Gênero (1 – Masculino, 2 – Feminino):

G9. Data de Nascimento: / /
(Idade: _____)

G10. Qual raça / cor você se considera? [Marque todas q. se aplicam]

- __1. Negra/Preta __5. Indígena
__2. Branca __6. Outros
__3. Amarela/Oriental __7. Não respondeu
__4. Parda/Mestiça

G11. Está em internação (1), ambulatorio (2), outro local (3)?

G12. Qual o seu estado conjugal?

- 1 – casado 4 – Divorciado
2 – vivendo como casado 5 – Separado 6 → G14
3 – viúvo 6 – Nunca casou

G13. Há quanto tempo você está (G12 resposta)? anos meses

G14. Como você foi encaminhado para o tratamento?

- i.e. encaminhado para este programa específico de tratamento
1 – Por si próprio, cônjuge, familiar ou por amigo
2 – Instituição ou pessoa ligada a tratamento de álcool e drogas
3 – Instituição de saúde ou profissional de saúde
4 – Escola/Faculdade
5 – Trabalho ou programa de assistência ao emprego
6 – Serviço Comunitário (programa desemprego, abrigo, igreja, etc.)
7 – Sistema penal ou pelo juiz

J F M A M J J A S O N D

Moradia – As questões seguintes perguntam se você morou em algum tipo de local restrito ou supervisionado durante os últimos 6 meses desde _____ e os últimos 30 dias desde _____

[NOTA: 6 meses = 180 dias, informe ao entrevistado se necessário]
H1. Nos últimos 6 meses, aproximadamente quantas noites você ficou em um hospital, unidade de internação psiquiátrica ou de tratamento para álcool e/ou drogas (internação), prisão ou delegacia, pensão protegida ou albergue para paciente psiquiátrico, ou comunidade terapêutica?

A. Últimos 6 meses B. 30 Dias

000 → H8

Dessas noites, quantas foram em:

A. B.

H2. Unidade de internação para tratamento de álcool ou drogas?

H3. Hospital geral?

H4. Hospital psiquiátrico?

H5. Delegacia ou prisão?

H6. Pensão protegida, comunidade terapêutica ou albergue (p/ pac. psiq.)?

H7. Outro tipo de situação de moradia restrita ou supervisionada?

Que tipo de lugar?

H8. Quantas noites você passou em um abrigo para moradores de rua?

A. Últimos 6 meses B. 30 Dias

000 → H9

H9. Quantas noites você passou na rua, ou em lugares como prédios abandonados, carros, parques ou praças, porque você não tinha outro lugar para ficar?

A. Últimos 6 meses B. 30 Dias

000 → NOTA

[NOTA: Se H8A ou H9A > 0 (i.e. se algum tempo em um abrigo ou na rua nos últimos 6 meses), passe para a próxima NOTA.]

H10. Alguma vez na vida você já ficou em um abrigo para moradores de rua ou na rua (em lugares como prédios abandonados, carros, parques ou praças) porque você não tinha outro lugar para ficar? 1 – Sim, 0 – Não

[NOTA: Se H1B + H8B = 30 (i.e. se todos os últimos 30 dias foram em ambiente restrito ou abrigo), passe para a seção Médica.]

H11. Nos últimos 30 dias (quando você não estava em uma situação de moradia restrita/supervisionada ou abrigo), com quem você estava morando?

[Marque todas que se aplicam] – se morava sozinho pule para seção Médica

__1. Sozinho __5. Outros parentes adultos

__2. Cônjuge/Parceiro __6. Outros adultos não-parentes

__3. Filho(s) < 18anos __7. Não respondeu

__4. Pais __8. Outros

H12. Nos últimos 30 dias (quando você NÃO estava em uma situação de moradia restrita/supervisionada ou abrigo), você morou com alguém que tem problema atual com o uso de álcool ou drogas?

1 – Sim, 0 – Não

ASI6

Emprego/Sustento – As questões seguintes são sobre a sua educação, emprego e finanças.

E1. Qual é o grau máximo de estudo que você completou?

- | | | |
|---------------------------------|----------------------|--------------------------|
| 1 – Ensino Fundamental | 4 – Bacharelado | <input type="checkbox"/> |
| 2 – Ensino Médio | 5 – Mestrado ou mais | |
| 3 – Ensino Superior (Faculdade) | 6 – Nenhum | |

E2. Você tem algum outro diploma, licença ou certificado de algum treinamento formal? 1 – Sim, 0 – Não

E3. Qual é a última série ou ano que você completou?

- | | |
|----------------------------------|--|
| 01 = Não alfabetizado | 16 = 3ª e/ou 4ª ano de faculdade |
| 02 = 1ª à 4ª série | 17 = 5ª e/ou 6ª ano de faculdade |
| 12 = 5ª à 8ª série | 18 = 1ª ao 2ª ano de pós-g. (mestrado) |
| 13 = 1ª e/ou 2ª ano do E.M. | 19 = Doutorado completo ou não |
| 14 = 3ª ano Ensino Médio | 20 = Pós-doutorado completo ou não |
| 15 = 1ª e/ou 2ª ano de faculdade | |

E4. Você prestou serviço militar? 1 – Sim, 0 – Não

E5. Você participa atualmente de treinamento técnico ou programa educacional? 0 – Não, 1 – Meio-Turno, 2 – Turno Integral

E6. Você tem carteira de motorista válida? 1 – Sim, 0 – Não

E7. Você usa ou tem um carro ou moto? 1 – Sim, 0 – Não

E8. Neste momento, é difícil ir ao trabalho/escola, ou procurar trabalho por causa de meio de transporte? 1 – Sim, 0 – Não

[NOTA: Codifique E9. Pergunte apenas se incapaz de codificar baseado na informação prévia]

E9. Você lê/escreve (português) suficientemente bem para preencher uma ficha de emprego? 1 – Sim, 0 – Não

E10. Qual é a sua principal situação de emprego atual? [Marque uma]

- ___ 1. Turno Integral (TI) (35+ h/trabalho), → E12
- ___ 2. Meio Turno (< 35 h/trabalho), → E12
- ___ 3. Desempregado e ativamente procurando por trabalho "dispensa temporária", → E14
- ___ 4. Fora do mercado de trabalho – não trabalha e não procura ativamente por trabalho
- ___ 5. Bicos (trabalho irregular e sem horário fixo)

E11. [Se fora do mercado de trabalho ou faz bicos responda:] Qual opção melhor descreve sua situação atual?

[NOTA: Marque uma ou duas e passe para E14]

- | | |
|----------------------------|---------------------------------|
| ___ 1. Dona-de-casa/dô lar | ___ 5. Não procura por trabalho |
| ___ 2. Estudante | ___ 6. Procura por trabalho |
| ___ 3. Incapaz | ___ 7. Institucionalizado |
| ___ 4. Aposentado | ___ 8. Outro _____ |

Comentários: _____

E12. Que tipo de trabalho você faz (trabalho principal)?
Especifique: _____

[NOTA: Codifique uma categoria nas caixas E12. Lista em anexo]

- 01 – Especialidades Profissionais e Ocupações Técnicas
- 02 – Ocupações Executivas, Administrativas, Gerenciais
- 03 – Vendas
- 04 – Apoio Administrativo e de Escritório
- 05 – Ocupações de Produção de Precisão, Manufatura e Conserto
- 06 – Operadores de Máquinas, Montadores e Inspetores
- 07 – Ocupações de Transporte e Mudanças
- 08 – Serviços gerais, Limpeza de Equipamentos, Auxiliar, Operário
- 09 – Ocupações de Serviços, Exceto Empregados Domésticos
- 10 – Fazendeiro ou Gerente /Administrador de Fazenda
- 11 – Trabalhador Rural
- 12 – Militar
- 13 – Empregados Domésticos
- 14 – Outro

E13. Este trabalho é sem carteira assinada (informal)? 1 – Sim, 0 – Não

E14. Quanto tempo durou seu trabalho de turno integral mais longo?
de _____
Meses _____
– com um empregador ou como autônomo 000 → E17

E15. Há quanto tempo ele terminou?
Meses _____
[NOTA: Coloque 000 somente se o trabalho atual (TI) é o mais longo] 000 → E17

E16. Qual era o seu trabalho/ocupação então?
Especifique: _____
[NOTA: Codifique uma categoria da NOTA E12.]

E17. Nos últimos 6 meses (desde _____), quantas semanas você teve um trabalho pago?
Semanas, _____
– inclua licenças, férias, Max = 26
dias como autônomo, trabalho informal e bicos. 00 → E22

E18. Nos últimos 6 meses, quanto dinheiro você ganhou (renda bruta)? – incluir bicos

(E19 – E22) Nos últimos 30 dias:

E19. Quantos dias remunerados você trabalhou?
Dias _____
– inclua licenças, férias, dias como autônomo, trabalho informal e bicos. 00 → E22

E20. Quanto dinheiro você ganhou (renda bruta)? – incluir bicos R\$

E21. Quantos dias você teve qualquer problema relacionado com o trabalho?
Dias _____
ex. baixa produtividade, discussões, ser chamado atenção, atrasos, etc.

E22. Você procurou algum emprego?
ex. mandou um currículo, preencheu uma ficha de emprego, falou com um possível empregador 1 – Sim, 0 – Não

E23. Neste momento, quão importante é para você receber qualquer tipo de orientação (como aconselhamento, treinamento ou educação) para ajudá-lo a se preparar para ou a encontrar um emprego, ou lidar com problemas profissionais? – assistência atual ou adicional

0 – Nada	3 – Consideravelmente
1 – Levemente	4 – Extremamente
2 – Moderadamente	

ASI6

As próximas perguntas (E24 – E36) são sobre as suas fontes de suporte financeiro e renda.

E24. Você mora em habitação financiada pelo governo ou recebe auxílio moradia? 1 – Sim, 0 – Não

Nos últimos 30 dias, quanto dinheiro você recebeu de:

E25. pensão, seguro social, seguro desemprego? ex. previdência social ou INSS R\$

E25b.... últimos 6 meses? R\$

E26. assistência pública? ex. bolsa família / bolsa escola / moradia / roupas R\$

E26b.... últimos 6 meses? R\$

E27. outra assistência? ex. vale-refeição ou vale-transporte R\$

E27b.... últimos 6 meses? R\$

E28. sustento ou pensão alimentícia para crianças? do pai da criança ou ex-cônjuge. R\$

E28b.... últimos 6 meses? R\$

E29. atividades ilegais? ex. tráfico de drogas, prostituição, jogo ilegal, venda de objetos ilegais R\$

E29b.... últimos 6 meses? R\$

E29c. bicos? R\$

E29d.... últimos 6 meses? R\$

E30. alguma outra fonte? ex. pediu emprestado/recebeu dinheiro da família ou renda inesperada (herança, impostos, loteria, etc.) R\$

E30b.... últimos 6 meses? R\$

E31. Quais são suas fontes atuais de sustento financeiro para moradia, comida e outras despesas de vida? [Marque todas que se aplicam]

1. Emprego
2. Aposentadoria
– ex. pensão, seguro social (INSS)
3. Invalidez / Incapacidade
– ex. pensão, seguro social (INSS), indenização
4. Seguro desemprego
5. Assistência pública ou governamental
– ex. previdência social, vale-refeição, moradia subsidiada
6. Sustento ou pensão alimentícia para criança
7. Família, amigos ou sócios
8. Dinheiro ilegal
9. Institucionalizado ou vivendo em supervisão
– ex: Hospital, pensão protegida, albergue ou pensão.
10. Outras, ex. economias, etc:
Especifique: _____
11. Bicos
12. Nenhuma

E32. Você alguma vez declarou falência? 1 – Sim, 0 – Não

E33. Você já deixou de pagar um empréstimo para o governo ou instituição privada? ex. crédito educativo, casa, empréstimos bancários. 1 – Sim, 0 – Não

E34. Você está mais do que um mês atrasado nos seus pagamentos para alguma coisa? ex: habitação, serviços, cartões de crédito, pensão de filhos, outros empréstimos/débitos (contas médicas, custos legais, empréstimos pessoais) 1 – Sim, 0 – Não

E35. Quantas pessoas (não inclua você mesmo) atualmente dependem de você para o sustento financeiro regular? ex. para moradia, comida, sustento de filho, mesada, etc. inclua pessoas que o sujeito sustente, bem como aquelas que ele/ela é obrigado a sustentar

E36. Você tem renda suficiente para pagar necessidades como moradia, comida e roupas para você mesmo e seus dependentes? 1 – Sim, 0 – Não
– exclua dinheiro de atividades ilegais

Comentários: _____

ASI6

Drogas / Álcool – As questões a seguir são sobre o seu uso de álcool e drogas, e sobre qualquer tratamento para abuso de substâncias que você tenha recebido.

Histórico de Tratamentos

- D1. Quantas vezes diferentes você já foi tratado para seu uso de álcool ou drogas?
– inclua avaliações para tratamento mesmo que não tenham se transformado em tratamento. Não incluir AA / NA. 00 → D6
- D2. Quantos desses tratamentos foram apenas para desintoxicação?
– desintoxicação não seguida por tratamento adicional.
- D3. Que idade você tinha quando entrou pela primeira vez em um tratamento para álcool/drogas?

Quantos dias você:

- D4. Participou de programa ambulatorial ou de consulta médica para tratamento de problemas relacionados a álcool ou drogas?
A. Últimos 6 meses B. 30 Dias
000 → D5
- D5. Tomou medicação prescrita para tratar seu uso de álcool ou drogas?
ex. dissulfiram, naltrexone (Revia), acamprosato (Campral), medicamento para desintoxicação, diazepam, metadona, etc.
– exclua medicações para dependência de nicotina. 000 → D6
- D6. Participou de reuniões de auto-ajuda (ex.: AA, NA)?
[se nunca participou na vida → D8]
- D7. Qual o período de tempo contínuo mais longo que você participou de reuniões de auto-ajuda, pelo menos 2 dias/semana?
Anos Meses

Uso de Álcool

- D8. Quantos anos na sua vida você bebeu álcool regularmente, 3 ou + dias/semana?
– exclua períodos sem álcool. 00 → D10
- D9. Quantos anos na sua vida você bebeu pelo menos (5-homem, 4-mulher) drinks¹ por dia regularmente, 3 ou + dias por semana?
>0 → D11
- D10. Você bebeu pelo menos (5 – homem, 4 – mulher) drinks por dia em 50 dias ou mais em sua vida? 1 – Sim, 0 – Não
- D11. Que idade você tinha quando bebeu e sentiu pela primeira vez os efeitos do álcool?
[se nunca, codifique NN]
- D12. Nos últimos 6 meses, durante o mês em que você estava bebendo mais, com que frequência você bebia?
0 – Sem uso (→ D20) 3 – 3-6 vezes por semana
1 – 1-3 vezes por mês 4 – Diariamente
2 – 1-2 vezes por semana
- D13. Nos últimos 30 dias, quantos dias você bebeu qualquer tipo de bebida alcoólica?
00 → D20

¹ Um drink: considere aproximadamente 1 dose de destilado, 1 cálice de vinho ou uma lata de cerveja.

- D14. Quando você bebeu pela última vez?
[00 se hoje, 01 se ontem, 02 se 2 dias antes, etc.]
- D15. Nos últimos 30 dias, quantos dias você bebeu pelo menos (5 p/homens, 4 p/mulheres) drinks em um dia?
- D16. Nos últimos 30 dias, quanto dinheiro você gastou em álcool para você? R\$

Sintomas do Álcool

Nos últimos 30 dias:

- D17. Você teve qualquer sintoma de abstinência logo após ter diminuído ou parado de beber?
1 – Sim, 0 – Não
- D18. Você teve alguma dificuldade em controlar, diminuir ou parar de beber ou passou grande parte do dia bebendo?
1 – Sim, 0 – Não
- D19. Por causa do seu beber, você teve algum problema médico ou psicológico; ou teve problemas no emprego (escola) ou em casa, teve discussões; ou teve problema com a lei?
1 – Sim, 0 – Não
- D20. Você foi incomodado por fissuras ou desejos intensos de beber?
1 – Sim, 0 – Não
- D21. Quantos dias você teve essas ou qualquer outra dificuldade devido ao uso de álcool?
00 → D23
- D22. Nos últimos 30 dias, quão preocupado ou incomodado você tem estado com esses problemas com álcool?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- D23. Neste momento, quão importante é para você o tratamento (atual ou adicional) para o seu uso de álcool?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- D24. Quão importante é para você alcançar/manter abstinência total do álcool (i.e., não beber nada)?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente

Comentários:

ASI6

Tabela de Uso de Drogas – Substâncias Individuais

NOTA: Entregue ao entrevistado a Lista de Drogas e diga: *Eu vou perguntar sobre cada grupo de drogas listado. Nós já falamos sobre o álcool. Vamos começar com a maconha:*

- Pré-A. Você já experimentou ou usou _____ (mesmo se foi somente uma vez ou prescrita)?
- A. Que idade você tinha quando experimentou pela primeira vez _____?
- B. Por quantos anos de sua vida você usou _____ 3 ou mais dias por semana? – Exclua períodos sem a droga
- C. Você já usou _____ em 50 ou mais dias na sua vida?
- D. Nos últimos 30 dias, quantos dias você usou _____?
- E. Nos últimos 30 dias, você usou _____ ([0] – somente como prescrito, ou [1] – ilegalmente ou mais do que foi prescrito)?

NOTA: Se o entrevistado relata:

1. Nunca ter experimentado uma droga específica (ex. D25-A), codifique “N” e passe para a próxima substância (D26-A).
2. Ter usado 3 ou mais dias por semana por um ano ou mais (ex. D25-B), pule o item seguinte (D25-C), e continue.
3. Nenhum uso nos últimos 30 dias (ex. D25-D = 00), passe para a próxima substância (D26-A).

	A. Idade de 1º uso? [N → próxima A]	B. Anos de uso regular (Na vida)? [>00 → D]	C. Usou 50 ou + dias (Na vida)? [1 – Sim, 0 – Não]	D. Uso nos Últimos 30 dias? [00 → próxima A]	E. Usou como Tto (últimos 30 dias)? [0 – como Tto, 1 – Não Tto]
D25. Maconha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D26. Sedativos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D27. Cocaína inalada	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>
D28. Crack/Merla/Oxi	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>
D29. Estimulantes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D30. Alucinógeno	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>
D31. Heroína	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>
D32. Outros Opióides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D33. Inalantes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Comentários adicionais:

ASI6

Uso de Substâncias – Categorias Problema

01 – Álcool
 02 – Maconha
 03 – Sedativos
 04 – Cocaína / Crack
 05 – Estimulantes
 06 – Alucinógenos

07 – Heroína
 08 – Metadona
 09 – Outros Opióides
 10 – Inalantes
 11 – Outras Substâncias (inclui nicotina)
 12 – Nenhuma

Rota(s) de Administração

De que forma você já usou _____?

<p>Problema Primário D34. Qual das substâncias listadas (01-12) está causando a você mais dificuldade e pode tê-lo levado a buscar tratamento?</p> <p>Indique a substância específica dentro das categorias codificadas: _____</p>	<p>A. Categoria</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>12 → D37</p>	<p>B. Na vida [marque todas que se aplicam]</p> <p>__1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada</p>	<p>C. Últimos 30 Dias [marque todas que se aplicam]</p> <p>__1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada __6. Sem uso</p>
<p>Problema Secundário D35. Qual das substâncias listadas (01-12) está causando a 2ª maior dificuldade e pode tê-lo levado a buscar tratamento?</p> <p>Indique a substância específica dentro das categorias codificadas: _____</p>	<p>A. Categoria</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>12 → D37</p>	<p>B. Na vida [marque todas que se aplicam]</p> <p>__1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada</p>	<p>C. Últimos 30 Dias [marque todas que se aplicam]</p> <p>__1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada __6. Sem uso</p>
<p>Problema Terciário D36. Qual das substâncias listadas (01-12) está causando a 3ª maior dificuldade e pode tê-lo levado a buscar tratamento?</p> <p>Indique a substância específica dentro das categorias codificadas: _____</p>	<p>A. Categoria</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>12 → D37</p>	<p>B. Na vida [marque todas que se aplicam]</p> <p>__1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada</p>	<p>C. Últimos 30 Dias [marque todas que se aplicam]</p> <p>__1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada __6. Sem uso</p>

[NOTA: 4. Injeção = EV (endovenosa) ou IV (intravenosa)
 e não-EV/IV: ex. intramuscular, intradérmica, etc.]

Comentários adicionais:

ASI6

Uso de Drogas – Geral (exceto álcool e tabaco)

- D37. Quantos anos na sua vida você usou qualquer tipo de droga ilegal ou de rua, ou abuso de qualquer medicação prescrita por pelo menos 3 ou mais dias por semana? – se nunca usou drogas ou medicação → D54
- D38. Nos últimos 6 meses, durante o mês em que você estava usando mais drogas ilegais ou de rua (e/ou abusando de medicação prescrita), qual a frequência de uso de quaisquer drogas?
0 – Sem uso (→ D45) 3 – 3-6 vezes por semana
1 – 1-3 vezes por mês 4 – Diariamente
- D39. Nos últimos 30 dias, em quantos dias você usou qualquer tipo de droga ou abuso de medicações prescritas? 0 → D45
- D40. Quantos dias faz que você usou pela última vez qualquer tipo de droga ou abusou de medicações prescritas? 00 – se hoje, 01 – se ontem ou 02 – se 2 dias antes, etc.
- D41. Nos últimos 30 dias, quanto dinheiro você gastou em drogas? R\$ – exclua dinheiro para medicações que são parte do tratamento para drogas (e.x. metadona, medicações para desintoxicação, etc.)

Sintomas de Drogas (exceto álcool e tabaco)*Nos últimos 30 dias:*

- D42. Você teve algum sintoma de abstinência logo após diminuir ou parar qualquer droga? 1 – Sim, 0 – Não
- D43. Você teve algum problema em controlar, diminuir ou parar com as drogas, ou gastou muito do seu dia usando, sob efeito, recuperando-se, ou apenas tentando obter drogas? 1 – Sim, 0 – Não
- D44. Por causa do seu uso de drogas – você teve algum problema médico ou psicológico; ou teve problemas no trabalho (escola) ou em casa, entrou em discussões; ou teve problemas com a lei? 1 – Sim, 0 – Não
- D45. Você tem sido incomodado por fissuras ou desejos de usar? 1 – Sim, 0 – Não
- D46. Quantos dias você teve essas ou qualquer outra dificuldade devido ao uso de drogas? 00 → D48
- D47. Nos últimos 30 dias, quão preocupado ou incomodado você tem estado com esses problemas com drogas?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- D48. Neste momento, quão importante é para você o tratamento (atual ou adicional) para o seu uso de drogas?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente

- D49. Quão importante é para você alcançar/manter a abstinência total das drogas (isto é, não usar nenhuma droga)?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- D50. Desde que você começou a usar, você já esteve completamente abstinente (limpo) das drogas e do álcool por pelo menos 1 ano? 1 – Sim, 0 – Não
– exclua medicações prescritas e apropriadamente) 0 → D52
tomadas (ex. metadona, medicações psiquiátricas)
- D51. Há quanto tempo este período de abstinência (limpo) de pelo menos 1 ano terminou? Anos Meses
[Se atualmente abstinente há 1 ano ou mais, codifique 00 00.]

Riscos para a Saúde

- [NOTA: Caso ainda não se saiba, pergunte a D52. Caso contrário, preencha de acordo com as informações prévias]
- D52. Alguma vez você se injetou drogas? 1 – Sim, 0 – Não
[Injetou = IV (intravenosa) e não-IV] 00 → D54
- D53. Quando foi a última vez que você compartilhou seringas ou equipamento de injeção? Anos Meses Atrás
– se nunca, codifique N e N
– se no último mês, codifique 00 00
- D54. Nos últimos 6 meses, com quantas pessoas diferentes você fez sexo oral, anal ou vaginal?
- D55. Quando foi a última vez que você fez teste para HIV/AIDS? Anos Meses Atrás
– se nunca, codifique N e N
– se no último mês, codifique 00 00

Tabaco – Cigarros, etc.

- D56. Que idade você tinha quando fumou o primeiro cigarro ou usou tabaco de outra forma? N → D59
ex. mascou tabaco, charutos, cachimbo
– se nunca experimentou, codifique N
- D57. Quantos anos na sua vida você fumou cigarros (ou usou tabaco de outra forma) diariamente?
- D58. Nos últimos 30 dias, quantos dias você fumou cigarros (ou usou tabaco de outra forma)?

Jogo

- D59. Na sua vida, você alguma vez teve dificuldade financeira por causa de jogo? 1 – Sim, 0 – Não
- D60. Nos últimos 30 dias, quantos dias você participou de qualquer forma de jogo, como bingo, loteria, corrida de cavalo, jogo do bicho, rinha de galo, cassinos, ou jogo ilegal de qualquer natureza?

Comentários:

ASI6

Legal – As próximas questões são a respeito de seu envolvimento a Justiça Criminal e/ou atividades ilegais.

- L1. Na sua vida inteira, você já esteve em uma prisão ou detido em delegacia, mesmo que por poucas horas? 1 – Sim, 0 – Não
- L2. Na sua vida inteira, você já foi preso? 1 – Sim, 0 – Não
Se L1 e L2 = 0 → L18
- L3. Que idade você tinha na primeira vez? >17 → (L7-14)
- L4. Antes dos 18 anos, você já foi preso por? [Marque todas que se aplicam]
 ___ 1. Crimes violentos ou crimes contra pessoas
 ex. roubo, agressão, estupro
 ___ 2. Ato ilícito ligado a drogas
 ex. porte, tráfico, manufatura de drogas
 ___ 3. Crimes visando lucro ou contra a propriedade
 ex. roubo de carro ou em loja, arrombamento, vandalismo, incêndio
 ___ 4. Infrações praticadas somente por jovens
 ex. fugir de casa, violação do toque de recolher, vadiagem
 ___ 5. Outras infrações (Especifique: _____)
- L5. Quantas vezes você foi condenado por um ato infracional antes dos 18 anos? Vezes
- L6. Antes dos 18 anos, qual o tempo total que você passou trancado em centros de detenção ou instituições para menores infratores (FASE/FEBEM/DEGASE)? Meses

(L7 – L14) Desde os 18 anos:

- Pré-A. Você já foi preso ou detido por _____
 [NOTA: Se Não, codifique 00 para A. e passe para o próximo item]
- A. Quantas vezes no total?
 B. Quantas vezes nos últimos 6 meses?
- | | A. Total | B. 6 Meses |
|---|----------------------|----------------------|
| L7. Porte de drogas?
- ou equipamentos de droga (parafarmácia) | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L8. Venda ou produção de drogas?
- vender inclui traficar/ distribuir | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L9. Roubo?
- roubo à força, ou sob ameaça de força | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L10. Outros crimes visando lucro?
- fraude venda de objetos roubados, vandalismo, incêndio – em loja | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L11. Crime violento?
- violência doméstica, estupro, assassinato. | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L12. Armas, prostituição ou jogo?
- inclui cafetagem, dinheiro por sexo, pornografia | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L13. Dirigir alcoolizado?
- ou sob efeito de drogas | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L14. Alguma outra infração criminal?
- violação da condicional, conduta desordeira, - invasão, violação de ordem restritiva, negligência ou deserção, etc. | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
- L15. Há quanto tempo foi a última vez que você foi preso ou detido por qualquer coisa? [Codifique 00 se dentro do último mês (30 dias)] Anos Meses
- L16. Quantas vezes você foi condenado por um crime cometido após os 18 anos de idade? Vezes
- L17. Desde os 18 anos, quanto foi o tempo total que você passou na cadeia ou prisão? Anos Meses

- L18. A sua admissão para o tratamento foi ordenada pela justiça? 1 – Sim, 0 – Não
 ex. um juiz a requisitou

Você está atualmente envolvido com a justiça criminal de alguma das seguintes formas? 1 – Sim, 0 – Não

- L19. Investigado em inquérito policial.....
- L20. Suspensão condicional do processo.....
- L21. Aguardando julgamento ou sentença.....
- L22. Sursis ou em Liberdade condicional.....
- L23. Participando de um programa de justiça terapêutica.....
- L24. Outros.....
 ex. procurado pela justiça, mandado de prisão, prisão domiciliar, supervisão pré-julgamento, está cumprindo pena
- L25. Quão graves você considera seus problemas atuais com a justiça criminal?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente

(L26 – L30) Nos últimos 6 meses:

- Pré-A. Você _____ ?
 [NOTA: Se Não, codifique 00 para A. e passe para o próximo item]
- A. número de dias, últimos 6 meses
 B. número de dias, últimos 30 dias
- | | A. Últimos 6 Meses | B. 30 Dias |
|---|----------------------|----------------------|
| L26. Vendeu ou fabricou drogas?
- traficou ou distribuiu para fazer dinheiro, por sexo ou lucro de qualquer outra maneira | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L27. Roubou alguém? | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28. Furtou, roubou, arrombou, fraudou, falsificou prescrições ou cheques, destruiu propriedade ou incendiou algo?
Se L28 = 0 → L29 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28c. Roubou em loja..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28d. Praticou arrombamento..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28e. Roubou veículo a motor..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28f. Falsificou..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28g. Fraudou..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28h. Cometeu vandalismo..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28i. Provocou incêndio (premeditado)..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L28j. Roubou / danificou propriedade..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29. Ameaçou ou agrediu alguém?
- com ou sem uma arma;
- inclui violência doméstica, estupro e assassinato Se L29 = 0 → L30
- exclua roubo | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29c. Ameaçou sem agressão física..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29d. Agrediu fisicamente com uma arma..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29e. Agrediu fisicamente sem uma arma..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29f. Agrediu sexualmente..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29g. Assassinou alguém..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| L29h. OUTRO..... | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

ASI6

- L30. Fez qualquer outra coisa ilegal? A. Últimos 6 Meses B. 30 Dias
 – portou arma sem licença, envolveu-se com prostituição, cafetinagem ou jogo ilegal, etc.
 [exclua uso de droga pessoal ou posse, dirigir sob influência de álcool]
- L30c. Carregar uma arma sem licença
- L30d. Prostituição / cafetinagem
- L30e. Jogo ilegal
- L31. No total, nos últimos 30 dias, quantos dias você fez qualquer uma das atividades/coisas acima?
- L32. Quantos dias, no total, você dirigiu sob efeito de drogas ou álcool?

Família/Social – As questões seguintes são sobre sua família e relacionamentos sociais.

- F1. Você teve um relacionamento amoroso ou sexual com um(a) parceiro(a) durante o último mês? 1 – Sim, 0 – Não
 [NOTA: Se não, pule a coluna A (F3A-F9A).]
- F2. Quantos amigos íntimos/verdadeiros² você tem?
 – exclua parceiros sexuais/cônjuge, e quaisquer outros familiares adultos.
 [NOTA: Se 00, pule a coluna C (F3C-F9C).]

NOTA: Para F3 – F9:

- A. Refere-se a esposa/marido ou parceiro
- B. Refere-se a quaisquer outros membros adultos da família ou parentes.
 ex. pais, avós, irmãos, filhos crescidos, tios/tias, primos
- C. Refere-se a qualquer amigo íntimo/verdadeiro

Nos últimos 30 dias, você:

- | (1 – Sim, 0 – Não) | A. Parceiro(s) | B. Parentes Adultos | C. Amigos Íntimos |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| F3. passou tempo (pessoalmente) com (seu A/quaisquer B,C):..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F4. teve qualquer contato, como, cartas, telefonemas ou e-mail (outro) com: ..
– se F3+F4 = 0, Pule para F9 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F5. falou para (A/B/C) sobre seus sentimentos ou problemas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F6. teve problema de relacionamento c/..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F7. teve qualquer discussão com: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F8. O(s) seu (s) (A/B/C) tem um problema atual com álcool ou uso de drogas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| – inclua somente aquelas pessoas com quem você passou tempo ou teve contato nos últimos 30 dias | | | |
| F9. Se você precisa de ajuda, você pode contar com:..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F10. Você atualmente tem alguma ordem judicial de afastamento contra alguém? | | | <input type="checkbox"/> |
| | | | 1 – Sim, 0 – Não |

Comentários:

² Amigo íntimo / verdadeiro: considere alguém com quem você convive com uma certa frequência e pode contar, sem conotação sexual.

- F11. Nos últimos 30 dias, alguma situação com seu parceiro, parentes adultos ou amigos íntimos resultou em empurrar/bater ou atirar coisas?
 1 – Sim, 0 – Não
- F12. Além do seu parceiro, outros parentes adultos e amigos íntimos, existe alguém com quem você possa contar caso você realmente precise de ajuda?
 ex. padre/pastor, médico, padrinho de AA, conselheiro, advogado, etc. 1 – Sim, 0 – Não
- F13. No geral, nos últimos 30 dias, quão satisfeito você tem estado com os seus relacionamentos com adultos?
 ex. número de relacionamentos, quantidade de contato, qualidade da comunicação, se dá bem, ajudam-se mutuamente, etc.
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente
- F14. Nos últimos 30 dias, quão preocupado ou incomodado você tem estado com quaisquer problemas com os seus relacionamentos com adultos?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente
- F15. Neste momento, quão importante é para você receber um auxílio, aconselhamento ou tratamento (atual ou adicional) para seus problemas de relacionamento com adultos?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente
- F16. Você acha difícil falar sobre os seus sentimentos ou problemas mesmo com pessoas íntimas (inclui parentes)?
 1 – Sim, 0 – Não
- F17. Você sente-se nervoso ou desconfortável quando está com outras pessoas?
 1 – Sim, 0 – Não
- F18. É importante para você ter relacionamento próximo/íntimo com pessoas?
 1 – Sim, 0 – Não

Nos últimos 30 dias (F19-F22):

- F19. você foi à missa/serviços ou atividades religiosas organizados pela sua igreja/congregação?
 – exclua reuniões de auto-ajuda ou AA 1 – Sim, 0 – Não
- F20. você fez algum trabalho voluntário?
 1 – Sim, 0 – Não
- F21. você frequentemente sentiu-se chateado ou com dificuldade para aproveitar o seu tempo livre?
 1 – Sim, 0 – Não
- F22. Quão satisfeito você tem estado com a forma com que você aproveita o seu tempo livre?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente

As questões seguintes são sobre qualquer abuso ou trauma que você possa ter sofrido ao longo da sua vida.

- F23. Você já foi fisicamente agredido/abusado por alguém que você conhecia?
 – exclua abuso sexual, pois este será codificado em F26 0 → F26 1 – Sim, 0 – Não
- F24. Que idade você tinha quando isso aconteceu pela primeira vez?
 Anos Atrás Meses Atrás
- F25. Quando isso aconteceu pela última vez?
 – se nos últimos 30 dias, codifique '00 00' Anos Atrás Meses Atrás

ASI6

- F26. Alguma vez você já foi agredido/abusado sexualmente por alguém? 0 → F29
- F27. Que idade você tinha quando isso aconteceu pela primeira vez?
- F28. Quando aconteceu pela última vez? Anos Antes Meses Atrás
– se nos últimos 30 dias, codifique '00 00'
- F29. Você alguma vez foi vítima de um crime violento como ser espancado ou agredido? 0 → F32
– exclua familiares, amigos e pessoas conhecidas
– exclua abuso como descrito em F26 e experiência de guerra
- F30. Que idade você tinha quando isso aconteceu pela primeira vez?
- F31. Quando aconteceu pela última vez? Anos Atrás Meses Atrás
– se nos últimos 30 dias, codifique '00 00'
- F32. Você já esteve em alguma outra situação de risco de vida? 0 → F35
ex. desastre, acidente grave/incêndio, guerra
– exclua abuso, crimes violentos como descritos acima
- F33. Que idade você tinha quando isso aconteceu pela primeira vez?
- F34. Quando aconteceu pela última vez? Anos Atrás Meses Atrás
– se nos últimos 30 dias, codifique '00 00'
- F35. Você já esteve em uma situação onde você viu alguém sendo morto, espancado/agredido ou muito ferido? 0 → NOTA
– exclua desastres/acidentes graves ou incêndio e guerra como descrito acima em F32
- F36. Que idade você tinha quando isso aconteceu pela primeira vez?
- F37. Quando aconteceu pela última vez? Anos Antes Meses Antes
– se nos últimos 30 dias, codifique '00 00'
- [NOTA: Se não há história de abuso ou trauma (i.e., F23, F26, F29, F32, e F35. São todos 0 – Não), pule para F40.]
- F38. Nos últimos 30 dias, quão preocupado ou incomodado você tem estado com sentimentos, pensamentos ou outras reações relacionadas a esses eventos?
– inclua pesadelos/sonhos, lembranças (flashbacks), etc.
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- F39. Neste momento, quão importante é para você receber auxílio, aconselhamento ou tratamento (atual ou adicional) para quaisquer sentimentos, pensamentos ou outras reações relacionadas a esses eventos?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente

As questões seguintes são sobre seus filhos ou qualquer outra criança vivendo com você.

- F40. Quantos filhos biológicos e/ou adotivos você tem? 00 → F45
- F41. Quais as idades dos seus filhos vivos, começando pelo mais velho?
- | | | | | | |
|---------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|
| Filho 1 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Filho 6 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Filho 2 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Filho 7 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Filho 3 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Filho 8 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Filho 4 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Filho 9 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Filho 5 | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Filho 10 | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

- [NOTA: Se todos os filhos têm 18 ou mais, → F45]
- F42. Existe algum processo de guarda aberto pela mãe/pai ou qualquer outro parente? 1 – Sim, 0 – Não
- F43. Quantos dos seus filhos estão atualmente afastados da família por decisão judicial? Filhos
– inclua também aqueles cuidados por parentes via decisão judicial
- F44. Nos últimos 30 dias, quantos filhos (menores de 18 anos) moraram com você pelo menos por algum tempo? Filhos
- F45. Nos últimos 30 dias, alguma outra criança (enteado/neto/sobrinho(a), etc.), menor de 18 anos morou com você por pelo menos algum tempo?
– codifique crianças que passam a noite regularmente ou que tenham ficado na sua casa por longo período de tempo 1 – Sim, 0 – Não

[NOTA: Se F44 e F45 são 0, i.e. sem crianças nos últimos 30 dias, pule para F51]

- F46. Quantas das crianças (que moraram com você) têm problema(s) grave(s) de saúde, de comportamento ou de aprendizado que requerem cuidado profissional, tratamento ou atendimento especializado? Crianças
0 → F48
- F47. Neste momento, quão necessários são serviços adicionais para tratar esses problemas?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- F48. Nos últimos 30 dias, você teve problemas para conviver bem com essas crianças (< 18) que moraram com você por pelo menos algum tempo?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- F49. Neste momento, quão importante é para você o aconselhamento (ex. aulas para pais) para ajudar a conviver melhor com essas crianças (< 18) que moraram com você?
– aconselhamento atual ou adicional
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente
- F50. Neste momento, você precisa de mais auxílio para cuidar das crianças a fim de participar do tratamento para drogas, trabalhar/estudar ou procurar trabalho? 1 – Sim, 0 – Não
- F51. Você já foi investigado ou esteve sob supervisão do Conselho Tutelar ou outro programa de proteção a crianças? 1 – Sim, 0 – Não
[NOTA: se 0 ou nunca teve filhos passe para seção psiquiátrica]
- F52. Alguma vez um filho seu já foi retirado de casa pelo Conselho Tutelar ou outro programa? 1 – Sim, 0 – Não
- F53. Alguma vez seu poder de pai/mãe (pátrio poder) foi suspenso?
– teve seus direitos de ser pai/mãe (poder familiar) ou a guarda dos seus filhos retirados pela justiça 1 – Sim, 0 – Não
- F54. Atualmente você está respondendo a processo de guarda, ou sendo investigado / supervisionado pelo Conselho Tutelar ou outro programa de proteção a crianças? 1 – Sim, 0 – Não

ASI6

Taxa global de confiabilidade do entrevistado / Validade da entrevista e dos escores:

Leve em conta a aparente capacidade e disposição do respondente para entender as questões, fornecer estimativas precisas e pensadas, além de responder honestamente. No geral, o respondente forneceu informação que é:

1 – Ruim, 2 – Satisfatória, 3 – Boa

Ruim: Muitos itens são provavelmente imprecisos, foram recusados, e/ou o perfil das respostas é contraditório ou sem sentido.

Satisfatória: Numerosas aparentes imprecisões, recusas, e ou inconsistências, mas o perfil geral das respostas parece razoável, exceto em 1 ou 2 áreas-problema (sub-escalas) do instrumento (ASI6).

Boa: Algumas/poucas imprecisões aparentes, recusas e/ou inconsistências, mas o perfil geral das respostas parece avaliar bem o respondente.

ASI6

Lista de Alcool e Outras Drogas

Alcool – cerveja, vinho, “coolers”, destilados, licores, absinto, bira, birita, cachaça, caipirinha, cana, caninha, chope, conhaque, gin, graspa, licor, martini, run, tequila, vinho, vodka, whisky e demais bebidas alcoólicas.

Maconha – cannabis, haxixe, THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), *Cannabis sativa* (latim), erva, baura, bolo, fumo, pega, ponta, beck, baseado, bagulho, breu, fino, marijuana, mary jane, verdinha, pasto, perna de grilo, grama, capim, dar um tapa, tapão, hemp, dólar, pacau, bhong, bong (persa), ganja (Jamaica), cânhamo (espanhol), charas (oriente), bomba, bob marley, bunfa, chá, cachimbo da paz, camarão, cangonha, canjinha, capucheta, carne-seca, caroço, coisa, come-e-dorme, erva-do-diabo, cigarrinho do capeta, jacuzinha, madeira, maluquinha, manga-rosa, preta. AMP, Skunk, skank (maconha “de laboratório”, “supermaconha”).

Sedativos – Barbitúricos – Gardenal, Seconal, Nembutal, Tiopental, Fenobarbital, Fenocris, Edhanol, Fenitoína, Dialudon, Epelin, Fenital, Hidantal. Benzodiazepínicos – diazepam (Valium, Calmociteno, Daizefast, Dienpax, Noan, Valix, Compaz, Somaplus, Ansilive, Letansil), clobazam (Frisium, Urbanil), clonazepam (Clonotril, Clonazepam, Rivotril), clordiazepóxido (Limbitrol, Psicosedin, Menotensil), cloxazolam (Clozal, Elum, Olcadil), alprazolam (Altrox, Aprax, Alpraz, Frontal, Tranquinal, Xanax, Mesmerin), lorazepam (Lorazefast, Lorazepam, Lorax, Mesmerin, Ativan, Lorium), flunitrazepam (Rohypnol), flurazepam (Dalmadorm, Dalmane), bromazepam (Lexotan, Bromopirin, Bromoxon, Brozepax, Deptran, Lexfast, Neurilan, Novazepam, Relaxil, Somalium, Sulpan, Unibromazepam, Nervium), midazolam (Dormonid, Dormium, Dormire), nitrazepam (Nitrazepol, Sonebon), oxazepam (Serax), triazolam (Halcion).

Cocaína / Crack – pó, branca, branquinha, farinha, coca, epadu, neve, brisola, bright, brilho, pico, basuko, pedaço, ratatá, tiro, carreira, tema, material, cor, perigo, nóia, poeira, novidade, cheiro, bianca, brisa, talco, pamonha, cristina, priza, osso moído, osso do diabo, papel, “crack”, free-base, rock, pedra, stone, macaquinho, merla, mel, melado.

Estimulantes – anfetaminas, bolinhas, boleta, Dualid, Hipofagin, Inibex, Ritalina, Preludin, rebites, femproporex, anfepramona, Moderine, Fluril e Fluramina Adderall, Dexedrine (dexfenfluramina), Cylert (pemolide); Absten, Dobesix e Fagolipo (mazindol).
Metanfetaminas – crystal meth ou crystal, ice, monster, crank, chalk, speed, meth, glass, droga “dos internautas”, “pílula do vento” ou “pílula do medo”.

Alucinógenos – LSD, ácido, bad trips, selo, selinho, PCP, “pó de anjo”, mescalina, psilocibina, cogumelos, MDMA, Ecstasy, “X”, “green”, Ayahuasca (Chá do Santo Daime, yajé, caapi, vinho de Deus), 2CB (4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina) e 2-CT-7 (2,5-dimetoxi-4(n)-propiltiofenetilamina), 4MTA (metiltioanfetamina), PMA (para-metoxianfetamina) e PMMA (para-metoximetilanfetamina), “Mitsubishi”.

Heroína – cavalo, cavalo branco, horse, smack, tar, black, tan, marrom, brown stone, brown sugar, açúcar, açúcar mascavo, cavalete, chnouk, H, heroa, pó, poeira, castanha, merda, bomba, veneno, burra, gold, bacalhau, elixir, baque, cocada preta.

Outros Opióides – Demerol, ópio, codeína, petidina, percocet/percodan, darvon/darvocet, xaropes (elixir paregórico), morfina (dimorf), metadona (metadon), etorfina, levorfanol, fentanil, sufentanil, butorfanol, buprenorfina (temgesic), naloxona (narcan), naltrexona (revia), diprenorfina, β-funaltrexamina, naloxonazina, nalorfina, pentazocina, nalbufina (nubain), dinorfina, tramadol (anangor, dorless, sylador, timasen, tramadon, tramal, zamadol), meperidina (dolantina, dolosal, domot), propoxifeno, ópio, naltrindol, bremazocina, DAMGO, CTPO, DPDPE, DSLET, LAAM.

Inalantes – cola, óxido nítrico (gás do riso), solventes, gasolina, tintas, tiner, sprays de tinta, desodorante, lança-perfume, detergentes, gás de isqueiro, acetona, cheirinho, cheirinho da lolô, lolô, cimento de borracha, cimento, PVC, cola de avião, cola de sapateiro, esmalte, gasolina, tinta spray, vernizes.

Outros – Esteróides e anabolizantes, pilulas para dieta ou sono sem prescrição, ketamina ou “special K” ou Vitamina K, GHB & GLB ou GHB (sopa) – é um depressor. Incluir medicações desconhecidas.

ASI6

Principais Grupos de Ocupação

- 1 – Especialidades Profissionais e Ocupações Técnicas**
(ex. engenheiros, cientistas da computação, cientistas naturais e sociais, profissionais da área da saúde, trabalhadores sociais e religiosos, professores, advogados, artistas e atletas)
- 2 – Ocupações Executivas, Administrativas e Gerenciais**
(ex. chefes executivos, diretores, gerentes, contadores)
- 3 – Ocupações de Venda**
(ex. corretores de seguro e imóveis, representantes comerciais, varejista, caixa de banco/supermercado)
- 4 – Ocupações de Apoio Administrativo e de Escritório**
(ex. supervisores, operadores de computador, secretárias, recepcionistas, balconistas, despachantes, avaliador de seguros, funcionário de banco, ajudantes de professores)
- 5 – Ocupações de Produção de Precisão, Manufatura e Conserto**
(ex. mecânicos, reparador de equipamentos, pedreiros, colocador de tapetes, eletricitas, pintores, colocadores de telhado, metalúrgicos, estofadores, açougueiro, padeiro, montadores de equipamentos eletrônicos, calibrador, operadores de sistema hidráulicos)
- 6 – Operadores de Máquinas, Montadores e Inspetores**
(ex. operador de máquina têxtil, metal, plástico, madeira, soldador, cortador, montadores, checadores, separador)
- 7 – Ocupações de Transporte e Mudança**
(ex. motoristas de todos os tipos, atendentes de estacionamento, operador de guindaste e gruas, marinheiros e taifeiros (ajudante de convés))
- 8 – Serviços Gerais, Limpeza de Equipamentos, Auxiliar e Operário**
(ex. pescadores, jardineiros, silvicultores (madeiros), lenhadores, ajudantes de mecânico, auxiliares de construção e produção, garis (lixeiros), estoquistas e empacotadores)
- 9 – Ocupações de Serviço, exceto Empregados Domésticos**
(ex. serviços de proteção – bombeiros, policiais, guardas; serviços alimentícios – cozinheiros; auxiliar contábil, assistentes de balcão (atendentes); serviços de saúde – assistentes de dentista, auxiliares de enfermagem, serventes de hospital; serviços de limpeza e construção – zeladores, empregados e seus supervisores; serviços pessoais – barbeiros, lanterninhas de cinema, auxiliares de serviço social ou previdência social, recreacionistas, porteiros e seus supervisores)
- 10 – Fazendeiro ou Gerente/Administrador de Fazenda**
- 11 – Trabalhadores Rurais**
- 12 – Militar**
- 13 – Empregados Domésticos**
(ex. babás, mordomo, governanta, empregada doméstica,...)
- 14 – Outra**

ASI6

Escala de Intensidade

0 – Nada

1 – Levemente

2 – Moderadamente

3 – Consideravelmente

4 – Extremamente
