

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Mestrado em Medicina e Bem Estar Animal

Amanda Vasques Peyser

**CENÁRIO EPIDEMIÓLOGICO DA HEPATITE E NA AMÉRICA
LATINA: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**São Paulo
2018**

Amanda Vasques Peyser

**CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA HEPATITE E NA AMÉRICA
LATINA: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação **Stricto Sensu** Medicina e Bem Estar Animal da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária e Bem Estar Animal.

Orientador: Dra. Adriana Cortez

Co-orientadora: Camila Marinelli Martins

**São Paulo
2018**

RESUMO

O vírus da Hepatite E (HEV) é um dos cinco vírus que podem causar hepatite em seres humanos. É um patógeno que pode acometer seres humanos de forma sintomática e outros mamíferos de forma assintomática. É responsável por ser um emergente problema de saúde pública global, há estimativas de 3 milhões de casos humanos e mais de 70.000 óbitos por ano. Alguns países da América Latina como México, Cuba e Venezuela apresentaram, no passado, surtos de HEV-1 e HEV-2, genótipos relacionados com questões de saneamento básico inadequado e contaminação de água. Em países desenvolvidos existe outro padrão epidemiológico, onde o genótipo prevalente é o HEV-3 que é associado ao consumo de carne e vísceras mal-cozidas ou cruas de animais infectados, principalmente suínos, reservatórios do vírus. O objetivo desse trabalho foi a realização de uma revisão sistemática para elucidar o cenário epidemiológico da Hepatite E na América Latina, para tanto, foi elaborada uma pergunta central através de critérios metodológicos de revisão sistemática e consequentemente foram obtidas as palavras chaves para inserção nas bases de dados selecionadas. Foram resgatados um total de 367 artigos e após aplicação dos critérios de exclusão, restaram 52 artigos que foram segregados em dois grupos: HEV em seres humanos e HEV em animais. Os valores de ocorrência de HEV, em seres humanos, foram variados de acordo com os grupos amostrados da população. Nos grupos da população geral, a média foi de 5,7%, evidenciando uma característica endêmica sem presença de surtos, padrão parecido com o que acontece na Europa, Estados Unidos e Japão. O genótipo envolvido é o HEV-3 que está diretamente relacionado com a via de transmissão zoonótica, principalmente, através do consumo inadequado de carne ou vísceras de suínos. Os valores de ocorrência dos animais nas fazendas de suínos e abatedouros foram elevados, com valor médio de 26,1%, evidenciando portando a circulação do HEV-3 em animais assintomáticos destinados ao consumo humano. O padrão epidemiológico do HEV na América Latina ocorre de forma endêmica com baixos valores de ocorrência na população humana e altos valores na população de suínos. Seria indicado estudos direcionados a população geral, visto que a maioria dos estudos encontrados foram em grupos específicos expostos a fatores de risco gerando viés amostral, além disso seria necessário a padronização das técnicas sorológicas de diagnóstico associado ao uso de técnicas de biologia molecular e análise filogenética para caracterizar os genótipos e subtipos circulantes.

Palavras-chave: Hepatite E. HEV. Hepatite Não A Não B. América Latina.

ABSTRACT

Hepatitis E virus (HEV) is one of five viruses that can cause hepatitis in humans. It is a pathogen that can affect symptomatic humans and other mammals asymptomatically. It is responsible for being an emerging global public health problem, there are estimates of 3 million human cases and more than 70,000 deaths per year. Some countries in Latin America, such as Mexico, Cuba and Venezuela, have in the past had outbreaks of HEV-1 and HEV-2 genotypes related to inadequate sanitation and water contamination. In developed countries, there is another epidemiological pattern, where the prevalent genotype is HEV-3, which is associated with the consumption of meat and offal or uncooked viscera of infected animals, mainly pigs, reservoirs of the virus. The objective of this study was to carry out a systematic review to elucidate the epidemiological scenario of Hepatitis E in Latin America. Methodological criteria were used to elaborate a central question, key words for insertion in the selected databases. A total of 367 articles were rescued and after applying the exclusion criteria, there were 52 articles that were segregated into two groups: HEV in humans and HEV in animals. The values of HEV prevalence in humans were varied according to the sampled population groups. In the most representative groups of the general population, the mean was 5.7%, evidencing an endemic trait with no outbreaks, a pattern similar to what happens in Europe, the United States and Japan. The genotype involved is HEV-3 that is directly related to the zoonotic transmission route, mainly through the inadequate consumption of meat or viscera of pigs. The prevalence values of the animals in pig farms and slaughterhouses were high, with an average value among the studies of 26.1%, evidencing the circulation of HEV-3 in asymptomatic animals destined for human consumption. The epidemiological pattern of HEV in Latin America occurs endemic with low prevalence values in the human population and high values in the swine population. Studies focusing on the general population would be indicated, since most of the studies found were in specific groups exposed to risk factors generating sample bias, in addition it would be necessary to standardize serological diagnostic techniques associated with the use of techniques of molecular biology and phylogenetic analysis to characterize circulating genotypes and subtypes.

Keywords: Hepatitis E. Hepatitis Non A Non B. Epidemiology. Prevalence. Latin America.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de Revisão Sistemática	27
--	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ocorrência em Seres Humanos.....	28
Tabela 2: Ocorrência em grupos populacionais sem suspeita de HEV.....	30
Tabela 3: Ocorrência em grupos populacionais com suspeita de HEV.....	31
Tabela 4: Ocorrência em suínos e animais silvestres.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HEV	Anticorpos contra Vírus da Hepatite E
CDC	Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção enzimática
HAV	Vírus da Hepatite A
HEV	Vírus da hepatite E
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ME	Microscopia Eletrônica
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	Fase Aberta de Leitura
PCR	Reação em Cadeia pela Polimerase
RNA	Ácido Ribonucleico
RT	Transcriptase Reversa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1.Hepatite E.....	14
1.2.Histórico.....	14
1.2.1 Histórico América Latina	15
1.3. Etiologia	15
1.3.1. Classificação	15
1.3.2. Genótipos	16
1.3.3. Estrutura Viral	16
1.4. Epidemiologia	17
1.4.1. Distribuição HEV-1 e HEV-2	17
1.4.2. Distribuição HEV-3 e HEV4	18
1.4.3. População humana susceptível.....	18
1.4.4. Transmissão	18
1.4.4.1. HEV-1 e HEV-2	18
1.4.4.2. HEV-3 e HEV-4	19
1.5. Diagnóstico Laboratorial	19
1.6. Aspectos Zoonóticos	20
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo Geral.....	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. MATERIAIS E MÉTODO	23
4. RESULTADOS	25
4.1. Ocorrência de HEV na população humana da América Latina.....	29
4.1.1 Análise de ocorrência entre os grupos na população.....	29
4.1.1.1 Grupo populacional sem suspeita de HEV.....	29
4.1.1.2 Grupos populacionais com exposição a fatores de risco.....	30
4.2 Caracterização dos genótipos.....	32
4.3. Ocorrência em Suínos e Animais Silvestres.....	32
4.4. Diagnóstico em Suínos e Animais Silvestres.....	33
4.5. Genotipagem das amostras.....	34

4.6. Análise de subtipos e similaridade entre amostras de Suínos e de Seres Humanos.....	34
4.7. Fatores de risco	35
4.7.1. Manejo sanitário das instalações de suínos domésticos.....	35
4.7.2. Avaliação de contaminação de recursos hídricos.....	35
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONCLUSÃO.....	38
7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	39

2. INTRODUÇÃO

2.1 Hepatite E

A Hepatite E (HEV) é uma doença viral aguda autolimitante, com evolução benigna em indivíduos saudáveis, podendo apresentar-se de forma assintomática ou com sintomas semelhantes à Hepatite A (BRASIL, 2010), mas em imunocomprometidos, apresenta taxas de mortalidade mais altas (MIRAZO et al., 2018).

As formas mais agressivas de evolução da doença como necrose hepática e óbito podem ocorrer em indivíduos com grave comprometimento imunológico e em mulheres gestantes, especialmente, no terceiro trimestre de gestação; neste caso a taxa de mortalidade pode chegar a 25% (BRASIL, 2009).

Causada pelo vírus da hepatite E, a HEV pode receber outras denominações como Hepatite não-A não-B ou Hepatite não-A não-B fecal-oral e Hepatite não-A não-B epidêmica (BRASIL, 2015).

1.2 Histórico

As primeiras descrições das características epidemiológicas da HEV (anteriormente denominada não A não B), em surtos humanos, foram na Índia em Nova Déli e Kashmir, na década de 50 e 70, respectivamente (WONG et al., 1980), sendo que em 1983, através da investigação de novo surto, que ocorreu em soldados no Afeganistão, foi possível pela microscopia eletrônica visualizar o agente (BALAYAN et al., 1983).

Na década de 90, utilizando primatas não humanos do gênero *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*), como modelo experimental, foi realizada a identificação gênica e o patógeno foi denominado de vírus da Hepatite E. Na mesma década foi realizado o isolamento do vírus da Hepatite E em fazendas comerciais de suínos nos Estados Unidos, trazendo novas informações sobre a doença quanto à transmissão zoonótica (MENG, 2010).

1.2.2 Histórico América Latina

As primeiras evidências sorológicas do HEV na América Latina ocorreram na Venezuela em estudo conduzido por Pujol et al. (1994) realizado em diferentes grupos populacionais, incluindo uma população de índios nativos. Ainda na Venezuela, foram confirmados casos HEV com envolvimento do genótipo HEV-1 (Garcia et al. 2012) e HEV-3 (GARCIA et al., 2012; PUJOL et al., 1994)

No México, em 1986 e 1987, dois surtos por HEV-2a foram relatados no Vilarejo de Huitzilla e Telixtac. (PUJOL et al., 1994a; TAVERA et al., 1987) e, em Cuba, nos anos de 1999 e 2005, pelo genótipo HEV-1 (VILLALBA et al., 2008)

O HEV-3 foi identificado ,pela primeira vez na América Latina na Argentina, em 51 (94,4%) amostras de fezes suínas de diferentes regiões do país por RT PCR (MUNNÉ et al., 2006).

2.3 Etiologia

O vírus da Hepatite E é um dos cinco vírus responsáveis por causar hepatite em seres humanos. É um patógeno emergente, que pode acometer seres humanos de forma sintomática, e outros mamíferos de forma assintomática (EPIDEMIOLOGICO, 2017).

2.3.1 Classificação

O HEV foi classificado, inicialmente, como integrante da família *Caliciviridae*. Em 2004, o comitê internacional de Taxonomia Viral (ITV) reclassificou-o no gênero *Orthohepevirus*, família *Hepeviridae* (SMITH; PURDY; SIMMONDS, 2013).

A família *Hepeviridae* é dividida em dois gêneros: o gênero *Orthohepevirus* que possui quatro espécies (A-D) e gênero *Piscihepevirus* com uma única espécie (A) (SMITH et al., 2014). O gênero *Orthohepevirus* A é composto por todas as espécies de HEV que acometem mamíferos e pode ser

dividido em sete genótipos, sendo cinco de interesse na saúde humana. Os genótipos são divididos ainda em 24 subtipos (1a – 1e, 2a, 2b, 3a – 3j, 4a – 4g) (PURDY; KHUDYAKOV, 2011). O gênero *Orthohepevirus* B inclui espécies que acometem pássaros, enquanto o *Orthohepevirus* C apresenta espécies capazes de infectar roedores e furão (*Mustela putorius furo*). O HEV C2 proveniente do furão já foi isolado em martas (*Mustela spp.*) e o HEV C1 achado em roedores foi descrito em raposas. Em morcegos foi relatado o gênero *Orthohepevirus* D (KAMAR et al., 2014; SMITH et al., 2014).

1.3.2. Genótipos

Até o momento foram descritos sete genótipos de HEV (HEV1 -7). Os genótipos HEV-1 e HEV-2 infectam apenas os seres humanos em regiões endêmicas através de consumo de água contaminada, onde as condições de saneamento básico são precárias e estão associadas a grandes surtos epidêmicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Os genótipos HEV-3 e HEV-4 podem ser encontrados em seres humanos e animais, sendo a espécie suína o principal reservatório. O HEV-3 pode ser detectado em diversas espécies animais como martas (*Mustela sp.*), coelhos, suricatos (*Suricata suricatta*) e cervídeos. Os javalis podem ser infectados por HEV-3, HEV-4, HEV-5, HEV-6, sendo que o HEV-4 pode ser achado em laque (*Bos grunniens*). O HEV-7 foi isolado em camelos e possui potencial zoonótico (SMITH et al., 2014).

1.3.3 Estrutura Viral

O HEV é um vírion de aproximadamente 27- 34 nm de diâmetro, não envelopado, composto por uma única fita de RNA de polaridade positiva. Existem três fases abertas de leitura denominadas ORF's (ORF1, ORF2, ORF3), a ORF1 é responsável pela decodificação das proteínas no processo de replicação viral, a ORF2 codifica a proteína que compõe o capsídeo viral e é altamente imunogênica e a ORF3 é responsável por decodificar a fosfoproteína, capaz de se associar ao citoesqueleto celular do hospedeiro (AHMAD; HOLLA; JAMEEL, 2011). A replicação viral ocorre no citoplasma das células dos

hepatócitos, intestino delgado e intestino grosso e nos linfonodos do hospedeiro (KAMAR et al., 2014). É estável aos ácidos e resistente às altas temperaturas, sendo necessária a exposição igual ou superior a 71° C por 20 minutos para sua inativação (MENG, 2013).

1.4 Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o HEV é responsável pela maioria dos casos agudos de hepatite no mundo. Há estimativa que 2.3 bilhões de pessoas já foram infectados pelo HEV e 70.000 casos de óbito por ano são atribuídos à doença. Existem dois padrões epidemiológicos da enfermidade que estão relacionados com a distribuição geográfica e com as condições socioeconômicas da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

1.4.1. Distribuição HEV-1 e HEV-2

Os genótipos 1 e 2 infectam exclusivamente os seres humanos e apresentam maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais, podendo ocorrer em forma de surtos ou casos esporádicos. O HEV-1 apresenta maior prevalência no sudeste e centro da Ásia, extremo leste e norte da África e Caribe e o HEV-2 ocorre, predominantemente, no México e oeste da África (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

1.4.2. Distribuição HEV-3 e HEV4

Os genótipos 3 e 4 podem infectar seres humanos, animais domésticos e silvestres, sendo a espécie suína considerada o principal reservatório (PANDA et al., 2007).

O HEV-3 tem distribuição mundial, incluindo a América do Norte, Europa, China e Japão. O HEV-4 é descrito principalmente na China, em regiões que apresentam boas condições sanitárias com tratamento da rede água e de esgoto. Esses genótipos aparecem de forma esporádica, algumas vezes,

relacionada a casos autóctones ou por transmissão zoonótica (MENG, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017)

1.4.3 População humana susceptível

A enfermidade é mais frequente em Indivíduos na faixa etária entre 10 e 40 anos e pode ser mais grave em gestantes, principalmente, no final do terceiro trimestre de gestação com mortalidade de até 25%. Em pessoas imunossuprimidas (pacientes transplantados, pacientes oncológicos, portadores de HIV) e em indivíduos com doença hepática pré-existente pode ocorrer quadro de hepatite crônica (SRIDHAR; LAU; WOO, 2015; TEIXEIRA et al., 2017)

1.4.4. Transmissão

1.4.4.1 HEV-1 e HEV-2

Na Hepatite-E, causada pelos genótipos HEV-1 e HEV-2, a transmissão pela via fecal-oral é a mais comum e é responsável por grandes surtos em locais em desenvolvimento (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015; CRUELLES et al., 1997; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Apesar de existir relatos de transmissão vertical, não há evidências da transmissão através do leite materno, há descrição ainda de transmissão por transfusão sanguínea e hemoderivados, transplante de órgãos sólidos e tratamento com células tronco (DENNER, 2015; FERREIRA et al., 2017; MIRAZO et al., 2014).

1.4.4.2 HEV-3 e HEV-4

As infecções causadas pelo genótipo HEV-3 e HEV-4 em seres humanos são normalmente sintomáticas, resultando em quadro agudo de hepatite, mas auto limitante (PAVIO; MENG; DOCEUL, 2015).

A transmissão do HEV-3 e HEV-4 está relacionada com o consumo de carne mal cozida e contaminada de suínos, cervídeos e javalis (KAMAR et al., 2012).

O consumo de carne mal passada ou crua, patê de fígado, embutidos de sangue, linguiças de fígado e carnes exóticas são típicos hábitos culturais de algumas populações, nesse contexto, o risco de infecção por HEV-3 através de alimentos pode aumentar significativamente. A presença de HEV-3 em crustáceos, frutas e verduras está relacionada com a contaminação da água, visto que essa hipótese foi fundamentada após estudos que detectaram RNA de HEV-3 na superfície de reservatórios próximos a fazendas de suínos (YUGO; MENG, 2013a).

A infecção por HEV-3 pode apresentar caráter ocupacional, haja visto que em estudos de soroprevalência realizados em grupos de profissionais que trabalham diretamente com suínos, apresentaram maiores chances de infecção quando comparado com população geral (TEIXEIRA et al., 2017; YUGO; MENG, 2013a).

1.5 Diagnóstico Laboratorial

Inicialmente, o diagnóstico de HEV era realizado por exclusão sorológica dos outros vírus causadores de hepatite, sendo definida como “Não A, Não B, Não C” (TAVERA et al., 1987).

Com o passar do tempo, técnicas como a de RT PCR foram desenvolvidas e atualmente é a considerada como padrão ouro pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Elas podem ser aplicadas em amostras de sangue, tecido hepático, bile e fezes. O período de viremia curto nos hospedeiros, pode dificultar a detecção do material genético, por muitas vezes não coincidir com o período sintomatológico (HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012).

O diagnóstico indireto é realizado através do uso de marcadores específicos anti-HEV IgM e anti-HEV IgG. A indicação para o uso irá variar de acordo com a fase da resposta imunológica do paciente. Esses testes utilizam antígenos recombinantes, derivados de diferentes estirpes virais que detectam

anti-HEV baseados nas proteínas da ORF 2 ou por combinação de antígenos da ORF2 e ORF3. Aqueles que detectam os anticorpos anti-HEV baseados na ORF2 (proteínas do capsídeo) são os mais efetivos comparados aos que são baseados na combinação de antígenos da ORF2 e ORF3 (KAMAR et al., 2012; MENG et al., 2002). Existem diferentes kits disponíveis no mercado que apresentam sensibilidade e especificidade distintas entre eles. (MENG, 2014; HOOFNAGLE; NELSON; PURCELL, 2012).

1.6. Aspectos Zoonóticos

A HEV-3 é reconhecida como uma zoonose emergente e os reservatórios são os suínos, cervídeos e javalis. Anticorpos anti-HEV foram identificados em diversas espécies animais incluindo cervos, galinhas, roedores, furão, cães, ovelhas, vacas e coelhos (MENG, 2011; PANDA et al., 2007; SALINES; ANDRAUD; ROSE, 2017; YUGO; MENG, 2013b)

No final dos anos 90, o HEV foi detectado em uma fazenda de suínos nos EUA, desde então, o risco de transmissão zoonótica passou a ser investigado e questionado. No decorrer dos anos, indícios apareceram corroborando essa hipótese. No Japão, em 2003, um grupo de pessoas que havia consumido carne crua de cervo foi hospitalizada com quadro de hepatite aguda e diagnosticadas com HEV-3, esse vírus que apresentava similaridade gênica com a presente nos pacientes (KUMAR et al., 2013; PAVIO; MENG; DOCEUL, 2015), o mesmo ocorreu na Espanha e França entre as sequências humanas e de produtos de origem animal (YUGO; MENG, 2013a).

O risco ocupacional foi evidenciado em pesquisas correlacionando o aumento da prevalência de anticorpos anti-HEV IgG em indivíduos que tinham contato frequente com suínos infectados por HVE-3. Em Portugal, foi realizado um estudo que envolveu 114 profissionais com exposição ocupacional (trabalhadores de matadouros, médicos veterinários, suinocultores). Os resultados mostraram que 30,7% dessa população apresentava anticorpos anti HEV comparado 19,9% da população geral (grupo controle) (KUMAR et al., 2013; PAVIO; MENG; DOCEUL, 2015; RENOU et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2017; YUGO; MENG, 2013a).

Mini porcos utilizados como animais de estimação já foram incriminados na transmissão de HEV-3. O tutor apresentou manifestações clínicas compatíveis com hepatite, 2 meses após a chegada do animal na residência. As sequências genéticas obtidas nas duas espécies apresentaram 94% de similaridade (RENOU et al., 2007).

Na China, foi realizada uma pesquisa para avaliar a soroprevalência de HEV em cães e gatos domésticos. Foram colhidas amostras de sangue em 37 hospitais veterinários, distribuídos nos municípios mais desenvolvidos das cidades: Macao, Shenzhen, Beijing, Shanghai e Canton e, posteriormente, adicionadas amostras de abrigos de animais localizados em Canton. No total, foram analisadas 658 amostras de cães e 191 amostras de gatos, divididas em três grupos: de acordo com sexo, idade e hábitos alimentares (animais que consomem alimentação comercial e animais com hábitos onívoros). Os resultados obtidos, no grupo relacionado aos hábitos alimentares, apresentaram valores de maior relevância dentro do estudo, principalmente, o grupo dos felinos que são mais expostos à infecção devido ao hábito de caça. (LIANG et al., 2014)

Os roedores também estão sendo investigados como outro possível reservatório do HEV. Em regiões endêmicas, na Ásia central e na Rússia, foi encontrada alta prevalência de anti-HEV IgG em roedores o que poderia explicar a persistência do vírus naquelas regiões (KABRANE-LAZIZI et al., 1999). Nos Estados Unidos, foram realizados testes sorológicos em 108 roedores da espécie *R. norvegicus* capturados em Maryland, Hawaii e Louisiana e obteve-se 77% dos 83 animais capturados em Maryland, 94% dos 16 animais capturados em Hawaii e 44% dos 9 animais capturados na Louisiana com anticorpos anti-HEV (KARETNYI et al., 1993;).

Portanto, considerando as questões relacionadas aos riscos epidemiológicos do HEV, principalmente, envolvendo transmissão zoonótica, aliado ao fato da necessidade de melhor entendimento da epidemiologia de transmissão na América Latina, foi realizada uma revisão sistemática de HEV com interesse no cenário atual do HEV em animais e em seres humanos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Realizar revisão sistemática para analisar o cenário epidemiológico da Hepatite E na América Latina.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Identificar os genótipos presentes na América Latina e o mais prevalente

2.2.2. Verificar a distribuição dos casos da Hepatite E de acordo com a região

3. MATERIAIS E MÉTODO

A revisão sistemática foi composta por uma síntese de resultados de estudos primários, utilizando a metodologia proposta por Matthias Egger e as diretrizes do Instituto Cochrane (MATTHIAS EGGER, GEORGE DAVEY SMITH, 2001).

A questão central foi formulada através da método “PICO” (“Problema”- “Interesse”- “Contexto”). Essa metodologia foi escolhida por se tratar de uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos.

“P” = Hepatite E

“I” = Epidemiologia

“Co” = América Latina

“Qual cenário epidemiológico da Hepatite E na América Latina”.

Através da questão central as palavras chaves foram selecionadas para utilização nas bases bibliográficas, visando maximizar e especificar eficientemente a extração dos dados e como critério de seleção, as mesmas deveriam obrigatoriamente estar presentes nos títulos e ou nos resumos.

As palavras chaves utilizadas e os operadores booleanos e delimitadores foram: “Hepatitis E” OR “Hepatite E” OR “Hepatitis” E virus” OR “HEV” OR “Non A Non B” OR “Não A Não B” AND “Epidemiology” OR “Prevalence” AND “Latim America” OR “América Latina” e essas foram utilizados nas seguintes bases bibliográficas: EMBASE, SCOPUS, Web of Science, PubMed, Scielo (Plataforma Brasil e América Latina). Não foram colocadas restrições quanto ao idioma ou período de publicação, afim de não subtrair títulos relevantes.

Após as pesquisas nas bases e obtenção de uma seleção de artigos, foi utilizado o gerenciador de referências comercial *Mendeley* para remoção de artigos duplicados, triagem de títulos e resumos.

Os artigos recuperados foram de estudos de prevalência, observacionais, transversais, retrospectivos e prospectivos. Os mesmos foram analisados por

um único revisor e para a elegibilidade foram adotados critérios de exclusão durante a leitura dos títulos, resumos e da leitura total.

Os critérios de exclusão foram aplicados a todos trabalhos que não atenderam o conceito principal dessa revisão sistemática, tais como: trabalhos que não se tratavam exclusivamente de HEV, trabalhos realizados em países fora da América Latina, estudos de caso clínico, estudos experimentais, estudos sobre técnicas de diagnóstico, estudos sobre outras hepatites, revisões, revisões sistemáticas, Meta-Análise e relatos de caso.

4. RESULTADOS

Através das pesquisas nas bases de dados foram resgatados um total de 367 artigos e os resumos foram transferidos para o editor bibliográfico Mendeley, onde foram realizadas as triagens eliminatórias (figura 1) de acordo com o item 3.

Após o processo de triagem, obteve-se 52 artigos que foram segregados em dois grupos. O primeiro grupo foi composto por 37 artigos envolvendo a HEV e seres humanos e o segundo grupo composto por 15 artigos envolvendo animais e zoonoses.

Todos os valores de ocorrência de HEV extraídos dos estudos foram compilados por localização, amostragem e técnica diagnóstica e sumariados na tabela 1 (estudos de HEV em seres humanos) e 4 (HEV em suínos e animais silvestres).

Figura 1- Fluxograma de elegibilidade para revisão sistemática sobre os aspectos epidemiológicos da HEV na América Latina

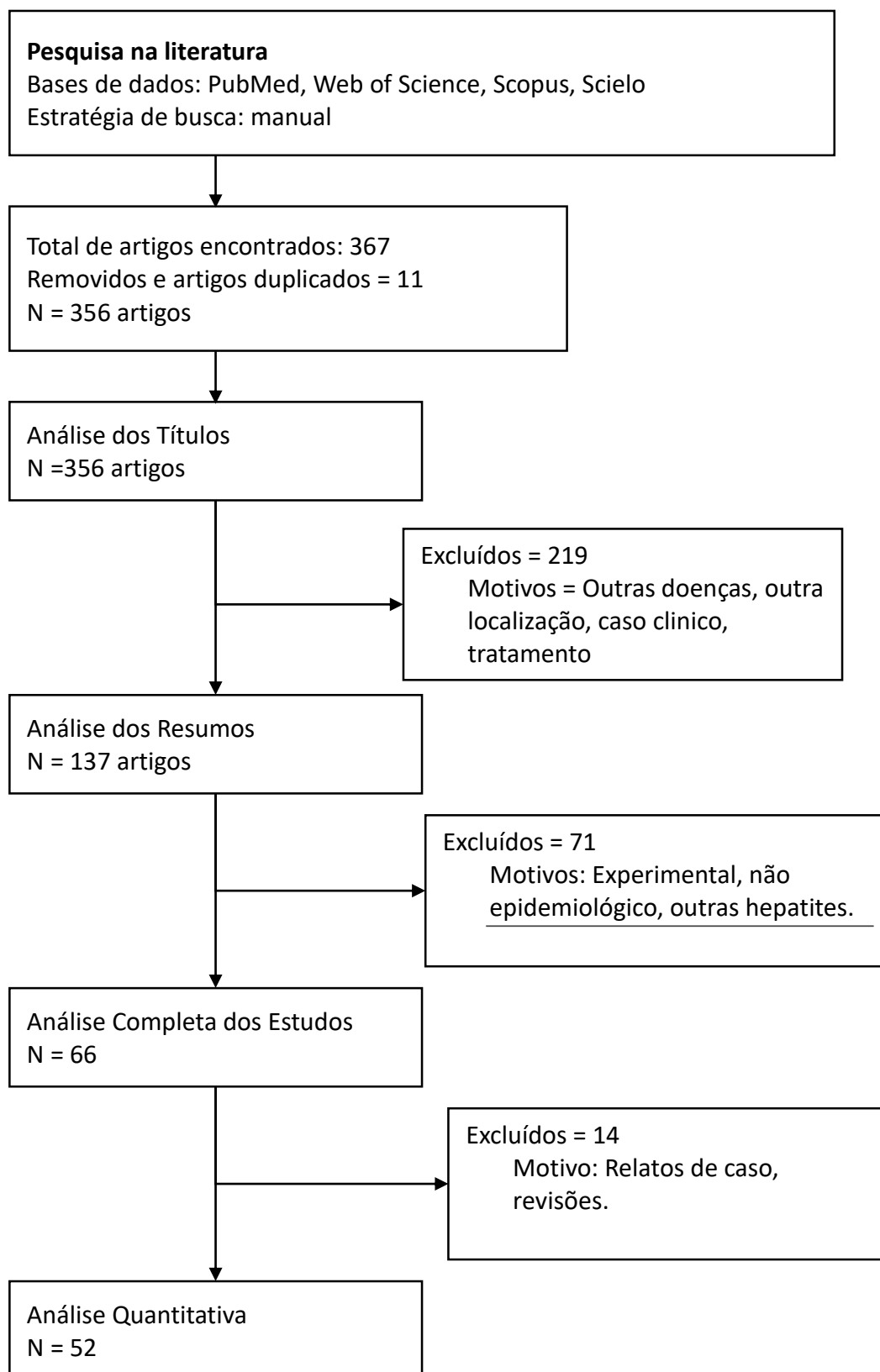


Tabela 1 – Ocorrência de HEV em seres humanos na América Latina.

Localização	Grupo estudado	N=	Tipo de amostra	PCR / Análise Filogenética	Ocorrência	Referência
Argentina	População crianças	1304	Sangue	Não	0,2%	Rey, et.al., 1997
Argentina	Pré cirúrgico	1735	Sangue	Não	3,1%	Rey, et.al., 1997
Argentina	Doadores de sangue	2157	Sangue	Não	1,8%	Faimboim et.al., 1999
Argentina	Sintomatológicos negativo para outras causas	231	Sangue	Sim (8 HEV-3, 1 HEV-1)	6,5%	Munné, et.al, 2011
Argentina	Transplantados	120	Sangue	Sim (negativo)	6,7%	Pisano, et.al.,2016
Argentina	Hemodiálise	88	Sangue	Sim (negativo)	10,2%	Pisano, et.al.,2016
Argentina	Amostras de água da estação de abastecimento	6	Água	Sim HEV-3 (3/6)	50,0%	Wassaf et.al.,2014
Argentina	Amostras de agua Rio Suquia	6	Água	Sim HEV-3 (3/6)	50,0%	Wassaf et.al.,2014
Argentina	População urbana	433	Sangue	Não	4,4%	Wassaf et.al.,2014
Bolivia	Doadores de sangue	574	Sangue	Não	16,2%	Komoni et.al.,1999
Bolivia	Indígenas	318	Sangue	Não	20,1%	Leon et.al.,1999
Bolivia	População aleatoria	751	Sangue	Não	25,8%	Echevarria, et.al., 1999
Bolivia	População rural	236	Sangue	Não	6,4%	Dell' Amico et.al.,2011
Bolivia	População rural	22	Fezes	Sim (5)	22,7%	Dell' Amico et.al.,2011
Bolivia	População rural	490	Sangue	Não	7,3%	Bartolini, et.al.,1999
Brasil	População rural	397	Sangue	Não	12,6%	Vitral, et.al., 2014
Brasil	Hepatite Aguda	43	Sangue	Não	11,6%	Paraná et.al., 1999
Brasil	População urbana	699	Sangue	Não	2,4%	Vitral, et al., 2002
Brasil	População rural	145	Sangue	Não	2,1%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	Hepatite Aguda	146	Sangue	Não	2,1%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	Hemodiálise	65	Sangue	Não	7,7%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	Doadores de sangue	93	Sangue	Não	4,3%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	Usuarios de drogas injetáveis	102	Sangue	Não	11,8%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	Gestantes área urbana	304	Sangue	Não	1,0%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	População urbana	0	Sangue	Não	0,0%	Trinta, et.al.,2000
Brasil	Pacientes hepatite aguda	64	Sangue	Sim HEV 3 (1/64)	1,6%	Lopes dos Santos, et.al., 2009
Brasil	Pacientes hepatite aguda	379	Sangue	Sim (negativo)	5,5%	Freitas, et.al.,2016
Brasil	População rural (contato com suínos)	310	Sangue	Não	8,4%	Silva, et.al.,2012
Brasil	Doadores de sangue da área urbana	110	Sangue	Não	3,6%	Silva, et.al.,2012
Brasil	Doadores de sangue	500	Sangue	Sim (negativo)	9,8%	Passos-Castlho, et.al.,2017
Brasil	Retrospectivo em laboratório referenciado	2271	Sangue	Não	2,1%	Passos-Castlho, et.al.,2015
Brasil	Doadores de sangue	996	Sangue	Não	2,3%	Bortoliero, et.al.,2006
Brasil	Doadores de sangue	300	Sangue	Não	10,0%	Passos-Castlho, et.al.,2016
Brasil	Doadores de sangue	1205	Sangue	Não	0,4%	Gonçales, et.al.,2000
Brasil	Funcionarios hospital	170	Sangue	Não	2,9%	Gonçales, et.al.,2000
Brasil	Mulheres suspeita de HIV	214	Sangue	Não	17,8%	Gonçales, et.al.,2000
Brasil	Transplante renal enzimas hepáticas alteradas	96	Sangue	Sim HEV3 (3)	3,1%	Passos et.al., 2013
Chile	Doadores de sangue	1360	Sangue	Não	8,0%	Ibarra et.al 1997
Chile	Funcionarios hospital	72	Sangue	Não	12,5%	Ibarra et.al 1997
Chile	Presidiários	241	Sangue	Não	7,5%	Ibarra et.al 1997
Chile	Indígenas	100	Sangue	Não	17,0%	Ibarra et.al 1997
Colombia	Sintomatológicos negativo para outras causas	40	Fezes	Sim HEV-3 (9/40)	22,5%	Rendon, et.al., 2016)
Cuba	Doadores de sangue	1449	Sangue	Não	1,1%	Lemos et.al., 2000
Cuba	Individuos saudaveis	469	Sangue	Não	10,0%	Villalba, et.al., 2010
Cuba	Individuos saudaveis	209	Sangue	Não	5,3%	Quintana et.al.,2005
Cuba	casos esporádicos	44	Fezes	Sim (18)	40,9%	Villalba, et.al., 2008
Guatemala	Voluntarios da ONU	100	Sangue	Não	5,0%	Gambel, et.al., 1998
Guiana Francesa	População de grupos étnicos distintos	941	Sangue	Não	6,8%	Talarmin et.al., 1997
Haiti	Voluntarios da ONU	100	Sangue	Não	3,0%	Gambel, et.al., 1998
Honduras	Voluntarios da ONU	100	Sangue	Não	6,0%	Gambel, et.al., 1998
Mexico	Voluntarios baixo poder aquisitivo	363	Sangue	Não	6,3%	Bernal et.al., 1996
Mexico	Adultos e Crianças	3549	Sangue	Não	10,5%	Alvarez-Muñoz et.al., 1999
Peru	Individuos saudáveis	191	Sangue	Não	10,5%	Vildosola, et.al., 2000
Uruguai	Sintomatológicos negativo para outras causas	9	Sangue	Sim HEV-3 (9)	100,0%	Mirazo, et.al., 2011
Venezuela	Indígenas	463	Sangue	Não	9,7%	Blitz-Dorfman et.al.,1996
Venezuela	Gestantes área urbana	184	Sangue	Não	4,3%	Pujol, et.al., 1994
Venezuela	População rural	204	Sangue	Não	3,9%	Pujol, et.al., 1994
Venezuela	Indígenas	223	Sangue	Não	5,4%	Pujol, et.al., 1994

4.1. A ocorrência de HEV na população humana da América Latina.

Foram analisados 37 artigos selecionados de HEV em segmentos específicos da população humana da América Latina. Esses trabalhos foram realizados com diferentes grupos populacionais: urbana, rural, indígenas, gestantes, presidiários, pacientes com quadro de Hepatite aguda com desfecho inconclusivo e negativo para outros tipos de hepatites virais, receptores de órgãos transplantados, indivíduos em hemodiálise, doadores de sangue, pessoas da área da saúde, usuários de drogas injetáveis, portadores de HIV, indivíduos com perfil bioquímico alterado apresentando aumento de enzimas hepáticas.

Nesses estudos foram realizados inquéritos epidemiológicos para identificação de fatores de risco, compostos por perguntas relacionadas com questões socioeconômicas, grau de escolaridade, local de residência, acesso à saneamento básico e tratamento de água, contato com pessoas doentes, viagens recentes a locais endêmicos ou em surto, sorologia positiva para outros tipos de hepatite viral, contato com animais de criação ou com animais de estimação, banhos de rio, além de perguntas mais específicas de acordo com o grupo analisado. Em todos foram realizados testes sorológicos para detecção de anticorpos anti-HEV seja anti-HEV IgG e/ou anti-HEV IgM (BELÉN PISANO et al., [s.d.]; DELL'AMICO et al., 2011; GAMBEL et al., 1998; GONÇALES et al., 2000; IBARRA et al., 1997; LEÓN et al., 1999; MUNNÉ et al., 2011; PARANÁ et al., 1999; PASSOS et al., 2013; PUJOL et al., 1994b; RENDON et al., 2016; TRINTA et al., 2001; VITRAL et al., 2014).

4.1.1 Análise de ocorrência entre os grupos na população

4.1.1.1 Grupo populacional sem suspeita de HEV.

Esse grupo foi composto por doadores de sangue, gestantes, população infantil, pacientes pré-cirúrgicos, indivíduos saudáveis, população urbana. Os valores da ocorrência nesses grupos e respectivas localizações estão sumariadas na Tabela 02.

Tabela 2- Ocorrência de HEV em grupos de populacionais sem suspeita de hepatite.

Localização	Grupo Populacional	Amostra	N=	PCR/Análise Filogenética	Ocorrência	Referência
Argentina	Doadores sangue	Sangue	2157	Não	1,8%	Faimboim, (1999)
Argentina	Pré cirurgico	Sangue	1735	Não	3,1%	Rey, (1997)
Argentina	Crianças	Sangue	1304	Não	0,2%	Rey, (1997)
Argentina	População urbana	Sangue	433	Não	4,4%	Wassaf, (2014)
Bolívia	Doadores sangue	Sangue	574	Não	16,2%	Komoni, (1999)
Bolívia	População urbana	Sangue	751	Não	25,8%	Echevaria, (1999)
Brasil	Doadores sangue	Sangue	93	Não	4,3%	Trinta, (2000)
Brasil	Gestantes	Sangue	304	Não	1,0%	Trinta, (2000)
Brasil	População urbana	Sangue	699	Não	2,4%	Vitral, (2002)
Brasil	Doadores sangue	Sangue	110	Não	4,0%	Silva, (2012)
Brasil	Doadores sangue	Sangue	500	Sim (negativo)	9,8%	Passos Castilho, (2017)
Brasil	Laboratório	Sangue	2271	Não	2,1%	Passos Castilho, (2015)
Brasil	Doadores sangue	Sangue	996	Não	2,3%	Bortolero, (2006)
Brasil	Doadores sangue	Sangue	300	Não	10,0%	Passos Castilho, (2016)
Brasil	Doadores sangue	Sangue	1205	Não	3,0%	Gonçales, (2000)
Chile	Doadores sangue	Sangue	1360	Não	8,0%	Ibarra, (1997)
Cuba	Doadores sangue	Sangue	1449	Não	1,4%	Lemos, (2000)
Cuba	Indivíduos saudáveis	Sangue	469	Não	10,0%	Vilalba, (2010)
Cuba	Indivíduos saudáveis	Sangue	209	Não	5,3%	Quintana, (2005)
México	Indivíduos saudáveis	Sangue	3549	Não	10,4%	Alvares Munhoz, (1999)
Peru	Indivíduos saudáveis	Sangue	191	Não	10,5%	Vildosola, (2000)
Venezuela	Gestantes	Sangue	184	Não	1,6%	Pujol (1994)

4.1.1.2 Grupos populacionais com exposição a fatores de risco

Grupo composto por indivíduos apresentando alterações bioquímicas hepáticas, transplantados, pacientes em hemodiálise, funcionários da área da saúde, mulheres com suspeita de HIV, presidiários, missionários voluntários, usuários de drogas injetáveis, indígenas e população rural. Os valores da ocorrência nesses grupos e respectivas localizações estão sumariadas na Tabela 03.

Tabela 3- Ocorrência de HEV em grupos populacionais com exposição a fatores de risco.

Localização	Grupo Populacional	N=	Amostra	PCR/Análise Filogenética	Ocorrência	Referência
Argentina	Sintomas	231	Sangue	Sim, (8 +HEV-3) (1+ HEV-1)	6,5%	Munné, (2011)
Argentina	Transplante	120	Sangue	Sim, negativo	6,7%	Pisano, (2016)
Argentina	Hemodiálise	88	Sangue	Sim, negativo	10,2%	Pisano, (2016)
Bolívia	Indígenas	318	Sangue	Não	20,1%	Leon, (1999)
Bolívia	População rural	236	Sangue	Não	6,4%	Dell'Amico, (2011)
Bolívia	População rural	22	Fezes	Sim, 5+ HEV-3	22,7%	Dell'Amico, (2011)
Bolívia	População rural	490	Sangue	Não	7,3%	Bartolini, (1999)
Brasil	População rural	397	Sangue	Não	12,6%	Vitral, (2014)
Brasil	Hepatite aguda	43	Sangue	Não	11,6%	Paraná, (1999)
Brasil	População rural	145	Sangue	Não	2,1%	Trinta, (2000)
Brasil	Hepatite aguda	146	Sangue	Não	2,1%	Trinta, (2000)
Brasil	Hemodiálise	65	Sangue	Não	6,2%	Trinta, (2000)
Brasil	Usuários de drogas	102	Sangue	Não	11,8%	Trinta, (2000)
Brasil	Hepatite aguda	64	Sangue	Sim, 1+ HEV-3	1,6%	Santos, (2009)
Brasil	Hepatite aguda	379	Sangue	Sim, negativo	5,5%	Freitas, (2016)
Brasil	População rural	310	Sangue	Não	8,4%	Silva, (2012)
Brasil	Funcionários Hospital	170	Sangue	Não	2,9%	Gonçales, (2000)
Brasil	Portadoras HIV	214	Sangue	Não	17,8%	Gonçales, (2000)
Brasil	Transplante renal	96	Sangue	Sim, 3+ HEV-3	3,1%	Passos Castilho (2013)
Chile	Funcionários Hospital	72	Sangue	Não	12,5%	Ibarra (1997)
Chile	Presidiários	241	Sangue	Não	7,5%	Ibarra (1997)
Chile	Indígenas	100	Sangue	Não	17,0%	Ibarra (1997)
Colômbia	Sintomas	40	Fezes	Sim, (9+ HEV-3)	22,5%	Rendon, (2016)
Cuba	Sintomas	44	Fezes	Sim, (18 HEV-3)	40,9%	Villalba, (2008)
Guatemala	Voluntários ONU	100	Sangue	Não	5,0%	Gambel, (1998)
Guiana	Indígenas/Pop rural	941	Sangue	Não	6,8%	Talarmin, (1997)
Francesa						
Haiti	Voluntários ONU	100	Sangue	Não	3,0%	Gambel, (1998)
Honduras	Voluntários ONU	100	Sangue	Não	6,0%	Gambel, (1998)
México	Baixa renda	363	Sangue	Não	6,3%	Bernal, (1996)
Venezuela	População rural	204	Sangue	Não	3,9%	Pujol, (1994)
Venezuela	Indígenas	223	Sangue	Não	5,4%	Pujol, (1994)
Venezuela	Indígenas	463	Sangue	Não	9,7%	Dorfman, (1996)

4.2. Caracterização dos genótipos

Em alguns estudos foram associadas técnicas de RT PCR e análise filogenética aos exames sorológicos, o que possibilitou a caracterização do genótipo e subtipos envolvidos. No Brasil, foram descritos um caso de HEV-3b em 64 indivíduos com hepatite aguda e 3 em amostras de soro de 96 indivíduos submetidos a transplante renal, sendo 2 pertencentes HEV- 3b e 1 HEV- 3i (LOPES DOS SANTOS et al., 2010; PASSOS-CASTILHO et al., 2017).

Na Colômbia em amostras de fezes de 40 indivíduos sintomáticos foram encontradas 9 com HEV-3 (RENDON et al., 2016), na Bolívia em 22 amostras de fezes coletadas da população rural foram relatadas 5 positivas para HEV-3 (DELL'AMICO et al., 2011). No Uruguai, em 9 amostras de indivíduos sintomáticos, 100% foram positivas para HEV-3. (MIRAZO et al., 2011) e na Argentina em 231 amostras de soro em indivíduos sintomáticos obteve-se 8 positivos para HEV-3 sendo 5 de subtipo 3a, 1 subtipo 3b, 2 subtipo 3f e 1 caso positivo para HEV-1 identificado como autóctone (MUNNÉ et al., 2011).

4.3. Ocorrência em Suínos e Animais Silvestres

Foram analisados 15 artigos de HEV-3 em amostras provenientes de fazendas de suínos com diferentes sistemas de criação e de abatedouros, além de amostras de animais silvestres como javalis, provenientes de caça legalizada, e cervos da cauda branca. Foram realizados testes sorológicos e técnicas de biologia molecular com análise filogenética, possibilitando a identificação do genótipo circulante e identificação de subtipos em alguns deles, os resultados foram sumarizados na Tabela 4 (DE SOUZA et al., 2012; MEDRANO et al., 2012; MERINO-RAMOS et al., 2016; MIRAZO et al., 2018; MUNNÉ et al., 2006).

Tabela 4- Ocorrência de HEV-3 em suínos e animais silvestres na América Latina.

Localização	Grupo Populacional	N=	Amostra	PCR/Análise Filogenética	Ocorrência	Referência
Argentina	Sintomas	231	Sangue	Sim, (8 +HEV-3) (1+ HEV-1)	6,5%	Munné, (2011)
Argentina	Transplante	120	Sangue	Sim, negativo	6,7%	Pisano, (2016)
Argentina	Hemodiálise	88	Sangue	Sim, negativo	10,2%	Pisano, (2016)
Bolívia	Indígenas	318	Sangue	Não	20,1%	Leon, (1999)
Bolívia	População rural	236	Sangue	Não	6,4%	DelfAmico, (2011)
Bolívia	População rural	22	Fezes	Sim, 5+ HEV-3	22,7%	DelfAmico, (2011)
Bolívia	População rural	490	Sangue	Não	7,3%	Bartolini, (1999)
Brasil	População rural	397	Sangue	Não	12,6%	Vítal, (2014)
Brasil	Hepatite aguda	43	Sangue	Não	11,6%	Paraná, (1999)
Brasil	População rural	145	Sangue	Não	2,1%	Trinta, (2000)
Brasil	Hepatite aguda	146	Sangue	Não	2,1%	Trinta, (2000)
Brasil	Hemodiálise	65	Sangue	Não	6,2%	Trinta, (2000)
Brasil	Usuários de drogas	102	Sangue	Não	11,8%	Trinta, (2000)
Brasil	Hepatite aguda	64	Sangue	Sim, 1+ HEV-3	1,6%	Santos, (2009)
Brasil	Hepatite aguda	379	Sangue	Sim, negativo	5,5%	Freitas, (2016)
Brasil	População rural	310	Sangue	Não	8,4%	Silva, (2012)
Brasil	Funcionários Hospital	170	Sangue	Não	2,9%	Gonçalves, (2000)
Brasil	Portadoras HIV	214	Sangue	Não	17,8%	Gonçalves, (2000)
Brasil	Transplante renal	96	Sangue	Sim, 3+ HEV-3	3,1%	Passos Castilho (2013)
Chile	Funcionários Hospital	72	Sangue	Não	12,5%	Ibarra (1997)
Chile	Presidiários	241	Sangue	Não	7,5%	Ibarra (1997)
Chile	Indígenas	100	Sangue	Não	17,0%	Ibarra (1997)
Colômbia	Sintomas	40	Fezes	Sim, (9+ HEV-3)	22,5%	Rendon, (2016)
Cuba	Sintomas	44	Fezes	Sim, (18 HEV-3)	40,9%	Villalba, (2008)
Guatemala	Voluntários ONU	100	Sangue	Não	5,0%	Gambel, (1998)
Guiana	Indígenas/Pop rural	941	Sangue	Não	6,8%	Talarmin, (1997)
Francesa						
Haiti	Voluntários ONU	100	Sangue	Não	3,0%	Gambel, (1998)
Honduras	Voluntários ONU	100	Sangue	Não	6,0%	Gambel, (1998)
México	Baixa renda	363	Sangue	Não	6,3%	Bernal, (1996)
Venezuela	População rural	204	Sangue	Não	3,9%	Pujol, (1994)
Venezuela	Indígenas	223	Sangue	Não	5,4%	Pujol, (1994)
Venezuela	Indígenas	463	Sangue	Não	9,7%	Dorfman, (1996)

4.4. Diagnóstico sorológico em Suínos e Animais Silvestres

Os maiores valores de ocorrência anti-HEV IgG em suínos, encontrados nos estudos selecionados, ocorreu no Uruguai com 46,8% de um total de 220 amostras provenientes de animais de diferentes idade de fazendas com diversos sistemas de criação, sendo que a maior frequência ocorreu em animais adultos com idade superior à 6 meses (MIRAZO et al., 2017). No México, foram analisadas 683 amostras de suínos de 109 criadores distribuídos em 9 estados

da região central do país. A ocorrência de HEV foi de 30,75% com proporção significativamente maior em animais com idade entre de 4-6 meses (RAMOS et al. 2015). Na Argentina a ocorrência foi de 22,7% de 97 em amostras coletadas de animais adultos em diferentes regiões do país (MUNNÉ et al., 2006). A menor frequência relatada foi no Brasil, no estado do Pará, com valor de 8,6%. (DE SOUZA et al., 2012)

Em pesquisas realizadas com animais silvestres, foram encontradas frequências de 9,3 % de 140 amostras de sangue obtidas de javalis no Uruguai (MIRAZO et al., 2017) e de 62,7% das 347 amostras de sangue extraídas de cervo da cauda branca, no México. (MEDRANO et al., 2012)

4.5. Genotipagem das amostras

Foi constatado elevado número de casos positivos para HEV-3 na América Latina (DA COSTA LANA et al., 2014; DE SOUZA et al., 2012; DELL'AMICO et al., 2011; FORERO D et al., 2015; GARDINALI et al., 2012; IBARRA V et al., 2007; KASE et al., 2008; MEDRANO et al., 2012; MIRAZO et al., 2014; MUNNÉ et al., 2006; PASSOS-CASTILHO; GRANATO, 2017).

4.6. Análise de subtipos e similaridade entre amostras de Suínos e de Seres Humanos.

Na coletânea dos estudos resgatados, foi realizada a identificação de subtipos do HEV-3. No Brasil, na região central, no estado do Mato Grosso, foram identificados subtipos 3b e 3f (DA COSTA LANA et al., 2014. Na região norte, no estado do Pará foram encontrados os subtipos 3c e 3f. Um dos animais positivos apresentou simultaneamente os dois subtipos o que pode sugerir infecções múltiplas do genótipos. Ficou evidenciado, nesse estudo, que animais com sorologia negativa ou com baixa titulação podem continuar eliminando o vírus no ambiente através das fezes após término do período de viremia (DE SOUZA et al., 2012). Na região sul, no estado do Paraná, foi identificado subtipo 3b (GARDINALI et al., 2012). Essa região do Brasil concentra a maior criação de

suínos e a população humana local é composta, em sua maioria, por descendentes de imigrantes alemães que apresentam como hábito alimentar e cultural o consumo de carne suína. Essa região foi considerada endêmica em estudos realizados em doadores de sangue, apresentando ocorrência de 4% e foi observado similaridade entre as amostras obtidas de seres humanos e de suínos (PASSOS-CASTILHO; GRANATO, 2017).

Através de análise filogenética foi possível constatar similaridade em sequências gênicas oriundas de HEV- 3 de suínos e humanos reforçando o caráter zoonótico do genótipo na Argentina (MUNNÉ et al., 2006), Bolívia (DELL'AMICO et al., 2011) e no Uruguai (MIRAZO et al., 2018).

4.7. Fatores de risco

4.7.1. Manejo sanitário das instalações de suínos domésticos

A influência do manejo sanitário foi analisada em diferentes sistemas de criação com objetivo de elucidar sua influência na manutenção do vírus. Foram avaliadas granjas tecnificadas, propriedades de subsistência, abatedouros fiscalizados por órgão oficiais e abatedouros clandestinos. Nesses estudos foi constatado que baixo o padrão sanitário tem influência direta na circulação viral (DA COSTA LANA et al., 2014; DE SOUZA et al., 2012; MIRAZO et al., 2018).

4.7.2. Avaliação de contaminação de recursos hídricos

Na região serrana do Rio de Janeiro, Brasil, foram coletadas amostras de água de efluentes próximos a dois abatedouros de suínos com objetivo de caracterizar geneticamente as amostras virais, comparando-as com protótipos de suínos e humanos de áreas endêmicas e não endêmicas. Três das 6 amostras coletadas foram positivas para HEV-3, evidenciando o risco de contaminação de recursos hídricos (DOS SANTOS et al., 2011).

Em 2014, no centro da província de Córdoba, na Argentina, onde estão concentradas fazendas de criação de suínos, foi a colhida água do rio Suquia (que tem curso através de toda extensão da cidade) e da entrada de água da

principal estação de abastecimento local e foi constatada a presença de HEV-3c em uma das amostras obtidas do rio e em 3 amostras (HEV-3a, HEV- 3b, HEV-3c) da estação de abastecimento (MARTÍNEZ WASSAF et al., 2014).

5. DISCUSSÃO

Na América Latina, a desigualdade social e distribuição heterogênea da renda faz com que existam regiões com características de países industrializados ao mesmo tempo que apresenta paisagens de extrema pobreza e vulnerabilidade social. Essa heterogeneidade permitiu que a transmissão e as medidas de ocorrência do HEV apresente-se de maneiras distintas. Países como Argentina, Brasil e Uruguai possuem perfil epidemiológico semelhante a maioria dos países da Europa, Estados Unidos e Japão, enquanto países como Venezuela, Cuba e México apresentam características epidemiológicas similares a Ásia e África (ECHEVARRIA et al., 2013).

A ocorrência de HEV, na América Latina, em seres humanos se manteve constante ao longo dos anos sem ocorrência de surtos e é caracterizada por baixos valores de ocorrência na população humana e altos valores na população de suínos. Algumas regiões da América Latina fogem a esse padrão. Países andinos como Bolívia, Chile e Peru apresentam a frequência de HEV maior que nos outros países (CANTU-MARTINEZ et al., 2013; DELL'AMICO et al., 2011; IBARRA et al., 1997; VILDOSOLA et al., 2000), fato que poderia estar relacionado aos hábitos alimentares, como maior consumo de carne de suínos ou consumo de carne de Lhama.

A maior parte dos estudos analisados possui um viés amostral relacionado à exposição da população à um fator de risco, o que faz com que as amostras não sejam representativas para a população em geral.

Em estudos na Argentina, Brasil, Bolívia, Colômbia e Uruguai, o genótipo HEV-3 foi encontrado com vários subgenótipos, apesar de que relações entre os subgenótipos com patogenia, virulência, localização ainda não foram demonstradas. Nesses estudos, foi explicitada a similaridade das sequências gênicas obtidas do HEV originado de amostras humanas e de suínos (DELL'AMICO et al., 2011; DOS SANTOS et al., 2011; MARTÍNEZ WASSAF et al., 2014; MIRAZO et al., 2011; MUNNÉ et al., 2006; PASSOS-CASTILHO et al., 2016; PELAEZ et al., 2014), fato esse, que incita questões sobre saúde pública e sanidade animal, visto que, o Brasil é o quarto maior produtor e exportador de carne suína mundial (MAPA 2018).

Embora tenham sido utilizadas técnicas de biologia molecular em todos os estudos selecionados em suínos, seria indicado a subgenotipagem para tentar verificar correlações epidemiológicas ou clínicas desses subgenótipos, além disso, seria indicado ampliar as regiões e randomizar as amostras em futuras pesquisas.

Outro ponto de importância a ser destacado, seria questão da necessidade de padronização dos testes sorológicos, tanto para estudos em seres humanos, quanto para estudos em animais. Pesquisadores da Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, relatam que as variações de ocorrência em estudos epidemiológicos poderiam ser em decorrência das variações de especificidade e sensibilidade dos testes (DE SOUZA et al., 2012; DOS SANTOS et al., 2011).

6. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos através dessa revisão sistemática, pode-se concluir que o HEV na América Latina ocorre de forma endêmica, com ocorrência baixa na população humana, sem presença de surtos epidêmicos e frequência elevada na população de suínos. A maior frequência de HEV ocorre nos países andinos como Chile, Bolívia e Peru. Ressalta-se que a amostragem utilizada nesses trabalhos é de conveniência e/ou direcionada à grupos de risco, o que pode não refletir a prevalência na população.

Através do padrão de ocorrência da doença em seres humanos, associado a análise filogenética do vírus na Argentina, Brasil, Bolívia, Colômbia e Uruguai, sugere-se que o HEV-3 é o genótipo mais prevalente, portanto medidas de educação em saúde deveriam ser implementadas para minimizar o risco da doença, principalmente, em grupos de risco.

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AHMAD, I.; HOLLA, R. P.; JAMEEL, S. **Molecular virology of hepatitis E virus** *Virus Research*, 2011.

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

BELÉN PISANO, M. et al. Hepatitis E virus infection in patients on dialysis and in solid organ transplant recipients in Argentina: exploring associated risk factors. **Archives of Virology**, [s.d.].

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

BRASIL, M. DA S. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2498–2498, 2010.

CANTU-MARTINEZ, M. A. et al. [Molecular detection of hepatitis E virus in pig livers destined for human consumption in the state of Nuevo Leon, Mexico]. **Salud Publica Mex**, 2013.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The ABCs of hepatitis. **Www.Cdc.Gov/Hepatitis**, v. 142, n. 7, p. 60–69, 2015.

CRUELLES, M. et al. Epidemiological study of hepatitis A and E viruses in different populations in Uruguay. **Gastroenterol Hepatol**, 1997.

DA COSTA LANA, M. V. et al. Evaluation of hepatitis E virus infection between different production systems of pigs in Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, 2014.

DE SOUZA, A. J. S. et al. HEV infection in swine from Eastern Brazilian Amazon: Evidence of co-infection by different subtypes. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, 2012.

DELL'AMICO, M. C. et al. Hepatitis E virus genotype 3 in humans and swine, Bolivia. **Emerging Infectious Diseases**, 2011.

DENNER, J. **Xenotransplantation and Hepatitis e virus** **Xenotransplantation**, 2015.

DOS SANTOS, D. R. L. et al. Hepatitis E virus in swine and effluent samples from slaughterhouses in Brazil. **Veterinary Microbiology**, 2011.

ECHEVARRIA, J. M. et al. Hepatitis E virus infection in Latin America: a review. **Journal of medical virology**, v. 85, n. 6, p. 1037–1045, 2013.

EPIDEMIOLOGICO, B. Hepatites virais. **Ministério da Saúde**, v. 48, p. 1–65, 2017.

FERREIRA, V. L. et al. Prevalence of Hepatitis E Virus Antibodies Among Blood Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **HEPATITIS MONTHLY**, 2017.

FORERO D, J. et al. Serological evidence of Hepatitis E Virus infection in Antioquia, Colombia slaughtered pigs . **Rev.MVZ Córdoba**, 2015.

GAMBEL, J. M. et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among United Nations Mission In Haiti (UNMIH) Peacekeepers, 1995. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 1998.

GARCIA, C. G. et al. Molecular characterization of hepatitis E virus in patients with acute hepatitis in Venezuela. **Journal of medical virology**, v. 84, n. 7, p. 1025–1029, 2012.

GARDINALI, N. R. et al. Hepatitis E virus in liver and bile samples from slaughtered pigs of Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, 2012.

GONÇALES, N. S. et al. Hepatitis E virus immunoglobulin G antibodies in different populations in Campinas, Brazil. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, 2000.

HOOFNAGLE, J. H.; NELSON, K. E.; PURCELL, R. H. Hepatitis E. **The New England journal of medicine**, v. 367, n. 13, p. 1237–44, 2012.

IBARRA, H. et al. [Prevalence of hepatitis E virus antibodies in blood donors and other population groups in southern Chile]. **Rev Med Chil**, 1997.

IBARRA V, H. et al. [Presence of anti hepatitis E virus antibodies in swine: is it an animal reservoir for hepatitis E?]. **Revista medica de Chile**, v. 135, n. 8, p. 997–1001, 2007.

KABRANE-LAZIZI, Y. et al. Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 61, n. 2, p. 331–335, 1999.

KAMAR, N. et al. **Hepatitis e**. The Lancet. **Anais...**2012

KAMAR, N. et al. Hepatitis E Virus Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 1, p. 116–138, 2014.

KARETNYI, Y. V et al. [Probable involvement of rodents in the spread of hepatitis E]. **J Microbiol Epidemiol**, v. 4, p. 52–56, 1993.

KASE, J. et al. Isolation, detection and characterization of swine hepatitis E virus from herds in Costa Rica. **Int J Environ Health Res.**, v. 18, n. 3, p. 165–176, 2008.

KUMAR, S. et al. **Hepatitis E virus: The current scenario** *International Journal of Infectious Diseases*, 2013.

LEMOS, G. et al. Hepatitis E virus in Cuba. **Journal of Clinical Virology**, v. 16, p. 71–75, 2000.

LEÓN, P. et al. Prevalencia de las infecciones por virus de las hepatitis B, C, D y E en Bolivia. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 5, n. 3, 1999.

LIANG, H. et al. Hepatitis E virus serosurvey among pet dogs and cats in several developed cities in China. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, 2014.

LOPES DOS SANTOS, D. R. et al. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. **Journal of Clinical Virology**, 2010.

MARTÍNEZ WASSAF, M. G. et al. First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: Environmental and serological survey. **Journal of Clinical Virology**, 2014.

MATTHIAS EGGER, GEORGE DAVEY SMITH, KEITH O ROURKE. **Systematic Reviews in Health Care**. 2 ed ed. London: BMJ Publishing Group, 2001.

MEDRANO, C. et al. **Zoonotic pathogens among white-tailed deer, northern Mexico, 2004-2009** *Emerging Infectious Diseases*, 2012.

MENG, X.-J. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. **Seminars in liver disease**, v. 33, n. 1, p. 41–9, 2013.

MENG, X.-J. Hepatitis e virus. In: **Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control**. [s.l: s.n.]. p. 439–454.

MENG, X. J. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. **Journal of clinical microbiology**, v. 40, n. 1, p. 117–22, jan. 2002.

MENG, X. J. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3–4, p. 256–265, 27 jan. 2010.

MENG, X. J. **Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk** *Veterinary Microbiology*, 2011.

MERINO-RAMOS, T. et al. Prevalence of Hepatitis E Virus (HEV) Antibodies in Mexican Pigs. **Food and Environmental Virology**, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. [s.l: s.n.].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças Transmitidas por Alimentos. **Vigilância epidemiológica das Doenças Transmitidas por Alimentos**, p. 11, 2015.

MIRAZO, S. et al. Detection and molecular characterization of sporadic cases of acute human hepatitis E virus infection in Uruguay. **Archives of Virology**, 2011.

MIRAZO, S. et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic medicine : evidence and research**, v. 6, p. 45–59, 2014.

MIRAZO, S. et al. Serological and virological survey of hepatitis E virus (HEV) in animal reservoirs from Uruguay reveals elevated prevalences and a very close phylogenetic relationship between swine and human strains. **Veterinary Microbiology**, 2018.

MUNNÉ, M. S. et al. Identification of the first strain of swine hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina. **Journal of Medical Virology**, 2006.

MUNNÉ, M. S. et al. Identifications of polyphyletic variants in acute hepatitis suggest an underdiagnosed circulation of hepatitis E virus in Argentina. **Journal of Clinical Virology**, 2011.

PANDA, S. K. et al. Zoonotic origin of hepatitis e. **Reviews in Medical Virology**, v. 10, n. 3, p. 34–41, 2007.

PARANÁ, R. et al. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in northeastern Brazil: Etiology and natural history. **Hepatology**, 1999.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. **Journal of Medical Virology**, 2016.

PASSOS-CASTILHO, A. M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2017.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; GRANATO, C. F. H. High frequency of hepatitis E virus infection in swine from South Brazil and close similarity to human HEV isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2017.

PASSOS, A. M. et al. First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **Journal of Medical Virology**, 2013.

PAVIO, N.; MENG, X. J.; DOCEUL, V. Zoonotic origin of hepatitis e. **Current Opinion in Virology**, v. 10, p. 34–41, 2015.

PELAEZ, D. et al. [Hepatitis E virus infection in patients with clinical diagnosis of viral hepatitis in Colombia]. **Biomedica**, 2014.

PUJOL, F. H. et al. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among

urban and rural populations in Venezuela. **J Med Virol**, 1994a.

PUJOL, F. H. et al. Prevalence of Antibodies Against Hepatitis E Virus Among Urban and Rural Populations in Venezuela. **Journal of Medical Virology**, p. 42234–236, 1994b.

PURDY, M. A; KHUDYAKOV, Y. E. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. **Virus research**, v. 161, n. 1, p. 31–39, 2011.

QUINTANA, A. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in residents of a district in Havana, Cuba. **Journal of Medical Virology**, 2005.

RENDON, J. et al. Hepatitis E virus genotype 3 in Colombia: Survey in patients with clinical diagnosis of viral hepatitis. **PLoS ONE**, 2016.

RENOU, C. et al. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 7, p. 1094–1096, 2007.

REY, J. A. et al. Prevalence of IgG anti-HEV in Buenos Aires, a nonendemic area for hepatitis E. **Journal of Travel Medicine**, v. 4, n. 2, p. 100–101, 1997.

SALINES, M.; ANDRAUD, M.; ROSE, N. From the epidemiology of hepatitis e virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: A comprehensive review. **Veterinary Research**, v. 48, n. 1, 2017.

SMITH, D. B. et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. **Journal of General Virology**, v. 95, p. 2223–2232, 2014.

SMITH, D. B.; PURDY, M. A.; SIMMONDS, P. Genetic Variability and the Classification of Hepatitis E Virus. **Journal of Virology**, v. 87, n. 8, p. 4161–4169, 2013.

SRIDHAR, S.; LAU, S. K. P.; WOO, P. C. Y. **Hepatitis E: A disease of**

reemerging importance **Journal of the Formosan Medical Association**, 2015.

TALARMIN, A. et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis A, C, and E Viruses in Different Ethnic Groups in French Guiana. [s.d.].

TAVERA, C. et al. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis--Mexico. **MMWR.Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 36, n. 36, p. 597–602, 1987.

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

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

VILDOSOLA, H. et al. Hepatitis E IgG Antibodies Seroprevalence in a Peruvian risk group. **Revista de gastroenterologia del Peru**, v. 20, n. 2, p. 111–116, 2000.

VILLALBA, M. C. M. et al. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in two large communities in Havana, Cuba. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2010.

VILLALBA, M. D. L. C. M. et al. **Hepatitis E virus genotype 1, Cuba** **Emerging Infectious Diseases**, 2008.

VITRAL, C. L. et al. Hepatitis A and E seroprevalence and associated risk factors: a community-based cross-sectional survey in rural Amazonia. **BMC INFECTIOUS DISEASES**, v. 14, 2014.

WONG, D. C. et al. EPIDEMIC AND ENDEMIC HEPATITIS IN INDIA: EVIDENCE FOR A NON-A, NON-B HEPATITIS VIRUS ÆTIOLOGY. **The Lancet**, v. 316, n. 8200, p. 876–879, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis E – Chad**. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/don/24-january-2017-hepatitis-e-chad/en/>>.

YUGO, D. M.; MENG, X. J. **Hepatitis E virus: Foodborne, waterborne and zoonotic transmission** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2013a.

YUGO, D. M.; MENG, X. J. **Hepatitis E virus: Foodborne, waterborne and zoonotic transmission** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2013b.