

HEPAVI

Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros

2018 - 2023



É permitida a adaptação e reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte, para fins não comerciais, e sob a licença CC BY-NC-SA 4.0.

Elaboração, distribuição e informações

Hospital Israelita Albert Einstein

Projeto do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS)

Coordenação geral

Draurio Barreira

João Renato Rebello Pinho

Editores - Einstein

Bruna de Oliveira Silva

Caroline Thomaz Panico

Catarina Oliveira Guimaraes Barcelos

Cesar Augusto Inoue

Denize Ornelas P. S. De Oliveira

Deyvid Amgarten

Edson Alves de Souza

Ketti Gleyzer de Oliveira

Layze de Oliveira Castberg e Souza

Maira Marranghello Maluf

Michelle do Nascimento Sales

Peter James Robinson

Raymundo Soares de Azevedo

Ricardo Andreotti Siqueira

Roberta Sitnik

Sabrina David Pugliese

Thais Sena de Paula Domingues

Editores - Dathi

Ana Paula Maciel Gurski

Andréa Salomão

Bruna Emanuelle Alvarenga Fanis

Cristina Pimenta

Elton Carlos de Almeida

Flávia Moreno Alves de Souza

Gerson Fernando Mendes Pereira

Mario Peribañez Gonzalez

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein

HEPAVI: estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros 2018-2023 / Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, Projeto do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS); coordenação geral: Draurio Barreira, João Renato Rebello Pinho. -- São Paulo: SBIBAE, Ministério da Saúde, 2024.

340 p.

ISBN nº 978-85-65053-10-5

1. Serviços de Vigilância Epidemiológica. 2. Epidemiologia Clínica. 3. Vírus de Hepatite. 4. Hepatite Viral Humana. 5. Serviços de Saúde. I. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein. II. Projeto do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). III. Barreira, Draurio. IV. Pinho, João Renato Rebello. V. Título

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN PROGRAMA DE APOIO
AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE (PROADI-SUS)**

HEPAVI

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS
DAS HEPATITES VIRAIS AGUDAS EM SERVIÇOS DE SAÚDE
BRASILEIROS**

1ª edição

São Paulo - 2024



COLABORADORES

REGIÃO CENTRO-OESTE

Silvia Naomi de Oliveira Uehara

Ivair Moura de Souza

Hospital Dia Esterina Corsini de Campo Grande - MS

Francisco Souto

Weidilene de Moraes Assunção

Wagner Izidoro de Brito

Hospital Universitário Júlio Muller Ambulatório 3 de Infectologia de Cuiabá – MT

REGIÃO NORDESTE

Adalgisa Ferreira

Joilma Silva Prazeres Tobias

Josete Costa dos Santos

Renata Melo de Assis

Eulália Cristina Costa

Glauciene Marcia Barros

Maria Jozélia Diniz Moraes

Maria de Fátima Costa Rocha

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – MA

Elodie Bomfim Hyppollito

Melissa Macedo Peixoto Nascimento

Vanessa Souza Brito

Mariana Souza de Assis

Beatriz Valadares Russo

Ítalo José Mesquita Cavalcante

Sarah Dutra Rocha

Hospital São José das Doenças Infecciosas de Fortaleza – CE

Raymundo F. Paraná Filho

Maria Isabel Schinoni

Sidelcina Rugieri Pacheco

Hospital Universitário Professor Edgar Santos de Salvador – BA

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Izolda Maria Fernandes de Moura

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco/EBSERH – RE

REGIÃO NORTE

Mariana P. Vasconcelos

Julia Teixeira Ton

Neurisvania Soares

Centro de Medicina Tropical de Rondônia - RO

Arlene dos Santos Pinto

Ernandes Borges

Fundação de Medicina Tropical Dr. Vieira Machado de Manaus – AM

Cirley M. de O. Lobato

Belkis Caridad Bacas Hernandez

Juan Carlos Martin Garcia

Unidade de Saúde de Referência de Doença de Rio Branco – AC

REGIÃO SUDESTE

Rosangela Teixeira

Carolina Dias

Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte - MG

Girleide Pereira de Oliveira

Monica da Costa Guedes

Paula Cristina Pereira Dias

Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro - RJ

Livia Melo Villar

Lia Lewis Ximenez

Paulo Sérgio Fonseca de Sousa

Fundação Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro - RJ

Clarice Gdalevici

Luis Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto

Patrícia Paes Martins

Vinicius Miranda Porto

Rejane Mattos Bernardo

Polo de Hepatites do IASERJ do Rio de Janeiro-RJ

Michele Soares Gomes Gouvêa

Fernanda de Melo Malta

Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa

Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo – SP

Raymundo Soares de Azevedo

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP

Mário Peribañez Gonzalez

Jorge Torresi

Daniela Costa Anastácio

Monize Nascimento Santana

Murilo Barbosa Crivillari

Gustavo Arthur Reis Schneider

Instituto de Infectologia Emílio Ribas de São Paulo - SP

Gerson Sobrinho Salvador de Oliveira

Daniel Added Filho

Thiago Cavalcanti Matos

Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - SP

Paulo Roberto A. Ferreira

Maria Lucia Ferraz

Rosangela Aparecida Miranda

Lays Costa

Universidade Federal de São Paulo – SP

Ana Catharina de Seixas Santos NASTRI

Pablo Andres Munoz Torres

Glória Selegatto

Luciana Vilas Boas Casadio

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP

Simone Tenore

José Reinaldo da Piedade

Centro de Referência e Tratamento de DST AIDS de São Paulo - SP

Olavo Henrique Munhoz Leite

Erika Yukie Ishigaki

Carlos Henrique Miyashira

Renato Martins Prada

Ana Carla Carvalho de Mello e Silva

Centro Universitário FMABC, Santo André – SP

Fernanda Fernandes Souza

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - SP

Tânia Queiroz Reuter

Ingrid Soares Marques Segal

Universidade Federal do Espírito Santo- Vitória – ES

REGIÃO SUL

Magali Chaves Luiz

Rochelle da Silva

Hospital Nereu Ramos de Florianópolis - SC

Marcelo Medeiros Lucena

Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis – SC

Raquel Francine Liermann Garcia

Aline Hansen

Hospital Municipal São José de Joinville - SC

Dennis Armando Bertolini

Universidade Estadual de Maringá - PR

Aline Satie Oba Kuniyoshi

Universidade Cesumar - PR

Eridiane Lanzarine

Paulo Rogério Acosta

Consórcio Intermunicipal de Saúde de Pato Branco – PR

Gabriela Perdomo Coral

Tháíse Soares Deponti

Santa Casa de Porto Alegre - RS

Eduardo Emerim

Gabrielle Helena Wellaussen da Silva

Centro de Testagem e Aconselhamento Santa Marta de Porto Alegre – RS

Mario Reis Alvares da Silva

Raul Salinas Arrojo

Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro

Marisa Boff Costa

Matheus Truccolo Michalczuk

Hospital das Clínicas de Porto Alegre - RS

Agradecimientos



AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (Dathi/SVSA/MS), com destaque para a **Flávia Moreno Alves de Souza**, pela confiança depositada na equipe do Hospital Israelita Albert Einstein durante o desenvolvimento deste projeto;

Ao Escritório de Projeto do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS);

A todos os colaboradores que, de forma direta ou indireta, desempenharam um papel crucial na realização deste estudo nas instituições participantes localizadas nas diferentes regiões do Brasil: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste;

A todos os colaboradores da equipe do Laboratório de Triagem, Biologia Molecular, Imunologia e Bioquímica do Hospital Israelita Albert Einstein por sua dedicação profissional, habilidades técnicas e comprometimento exemplar com o estudo;

Aos mais de mil e setecentos voluntários que participaram ativamente, demonstrando sua confiança neste estudo. Seu consentimento em contribuir e fornecer informações e amostras foi fundamental para a atualização dos principais indicadores relacionados às hepatites agudas no Brasil.

Prefácio



PREFÁCIO

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública mundialmente. No Brasil, a hepatite aguda representa um desafio complexo que requer atenção, conscientização e esforços abrangentes tanto dos profissionais de saúde quanto da comunidade em geral. Este projeto busca esclarecer a situação das hepatites agudas no Brasil e enfatiza a necessidade de intensificar os esforços para abordar essa questão de saúde. A hepatite é caracterizada pela inflamação no fígado, podendo ocorrer devido a várias causas, tanto de forma aguda quanto crônica. Predominantemente, as principais causas são as infecções virais, com destaque para os vírus hepatotrópicos A, B, C, D (Delta) e E. Dentre esses, as infecções causadas pelos vírus B, C e D têm maior propensão a se tornarem crônicas e podem progredir para cirrose hepática, representando importantes causas de indicação para transplante de fígado no país. Embora o país tenha feito progressos significativos no combate a essas infecções, existem desafios persistentes que precisam ser considerados com urgência.

A hepatite A é transmitida principalmente por alimentos e água contaminados, mas também pode ser transmitida por meio de algumas práticas sexuais (oro-anal). Esta infecção continua sendo uma ameaça prevenível no Brasil, pois embora a introdução da vacina para hepatite A no calendário de vacinação infantil tenha reduzido significativamente a incidência da doença, surtos continuam ocorrendo em indivíduos com mais de 18 anos. Um novo grupo mais vulnerável para hepatite A é o de adultos que não foram vacinados.

A hepatite E também pode ser transmitida por meio do contato fecal-oral pelo consumo de água contaminada e em locais com infraestrutura sanitária frágil. Além disso, outras formas de transmissão incluem: ingestão de carne malcozida ou produtos derivados de animais infectados (por exemplo, patê de fígado de porco, linguiças cruas ou malcozidas etc.); transfusão de produtos sanguíneos infectados; e transmissão vertical de uma mulher grávida para seu bebê. Existem poucos estudos sobre a hepatite E no Brasil. Resultados positivos

para sorologia IgG e IgM foram encontrados neste trabalho em 84 e 32 casos, respectivamente, distribuídos por todos os estados brasileiros.

As hepatites B, C e Delta são as de maior morbimortalidade, com possibilidade de cronificação, e evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O plano da Organização Mundial de Saúde (OMS), que tem o Brasil como signatário, é eliminar as hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, ou seja, redução de novos casos de infecções pelos vírus das hepatites em até 90% e de óbitos em até 65%. Desta forma, identificar as populações que apresentam casos agudos destas hepatites é fundamental para entender mecanismos de manutenção destas doenças no Brasil.

Casos de hepatite B aguda foram identificados em todos os estados que participaram desse projeto. Chama atenção a diversidade dos genótipos virais encontrados nos casos agudos, com a descrição de alguns genótipos raramente descritos. A diversidade dos genótipos também foi encontrada nos casos crônicos, presentes em diferentes regiões do país. Isso se correlaciona com diferentes origens das infecções e que também se perpetuam pelo país, apesar de todos os esforços para a expansão da vacinação contra esta doença. A vacinação para a hepatite B necessita ser estimulada e reforçada a nível nacional.

A hepatite Delta aguda só foi encontrada na região Amazônica, particularmente nos estados do Acre, Rondônia e Amazonas. Esta doença está associada com a presença do vírus da hepatite B e pode apresentar maior gravidade hepática. Existem duas formas de infecção pelo HDV: coinfeção simultânea com o HBV e superinfecção do HDV em um indivíduo com infecção crônica pelo HBV. A hepatite Delta pode ser prevenida da mesma forma que a hepatite B. Pesquisar novos casos de hepatite Delta é um assunto muito importante dada a agressividade dessa doença e por apresentar maior número de casos na região norte do Brasil que evidencia peculiaridades geográficas e populacionais, em especial em populações ribeirinhas, indígenas, quilombolas, dentre outras. Vale destacar que existem relatos de casos crônicos dessa doença em outras regiões do Brasil, alguns deles inseridos recentemente a partir de outras regiões do mundo (RIBEIRO, 2000).

A hepatite C apresenta maior probabilidade de alcançar a eliminação como um problema de saúde pública a partir de tratamentos altamente eficazes. Assim, a busca e caracterização dos casos agudos nos permite compreender como está ocorrendo a circulação deste vírus no Brasil. A identificação destes casos agudos possibilita o tratamento precoce, a prevenção da transmissão para outras pessoas, bem como, da cronificação. Os resultados do presente trabalho demonstram que existem casos agudos de hepatite C em particular entre homens que fazem sexo com homens (HSH). Os genótipos encontrados em casos agudos e crônicos chamam atenção para prováveis novas introduções de infecções no Brasil, com muitos casos de diferentes subtipos do genótipo 4 e novas frequentes infecções pelo genótipo 1 (subtipos 1a e 1b) em regiões onde o genótipo 3 era o mais frequente.

As infecções crônicas por hepatite B e C são epidemias silenciosas que podem levar a doenças graves do fígado se não forem tratadas. No Brasil, muitas pessoas com essas infecções desconhecem sua condição clínica. É imperativo promover testagens e diagnósticos focalizados, especialmente entre populações que apresentam maior vulnerabilidade para o contato com o HBV e HCV, como: pessoas a partir dos 20 anos de idade, suscetíveis à infecção pelo HBV (não vacinadas ou com status vacinal desconhecido); pessoas com idade superior a 40 anos; pessoas ou filhos de pessoas nascidas na região Amazônica ou imigrantes de regiões de alta endemicidade para hepatite B; filhos de mães HBsAg reagentes; filhos de mães que vivem com hepatite C; pessoas com parcerias sexuais com pessoa que tem/teve hepatite C; pessoas que moram com alguém que tem/teve hepatite C; população em situação de rua; contatos domiciliares ou sexuais ou parentes de primeiro grau de indivíduo HBsAg reagentes; indígenas, quilombolas ou ribeirinhos; profissionais do sexo; profissionais de saúde, de segurança pública (policiais, bombeiros), estética (manicure etc.); pessoas que estão ou estiveram privadas de liberdade e outras situações de restrição; exposição percutânea/parenteral ou acidentes com materiais biológicos que não obedecem às normas de vigilância sanitária; pessoas com antecedente de uso prejudicial de álcool e outras drogas injetáveis, inalatórias, fumadas; pessoas que fazem uso de álcool e outras drogas injetáveis, inalatórias, fumadas ou álcool; gays e outros homens que fazem sexo

com homens (HSH) e pessoas com prática sexual anal receptiva sem o uso de preservativo; travestis e transexuais; pessoas em uso de PEP pessoas em PrEP; pessoas que sofreram violência sexual; pessoas com múltiplas parcerias sexuais e/ou uso inconsistente de preservativo; pessoas em hemodiálise; doença renal crônica não submetidos a diálise; pessoas com diabetes mellitus; pessoas com doenças cardiovasculares e/ou hipertensão; pessoas com que fizeram transplante de órgãos e tecidos em qualquer tempo; pessoas com sinais de doença hepática sem diagnóstico, alteração de enzimas hepáticas, hepatomegalia, esplenomegalia, plaquetopenia ou icterícia; gestantes; mulheres com planejamento reprodutivo; pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados (principalmente antes de 1993); pessoas que possuem antecedentes psiquiátricos ou realizam imunossupressão; pessoas com hepatopatias; pessoas com diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis (IST); pessoas com histórico de IST; pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e pessoas imunodeprimidas (incluindo candidatos à quimioterapia/terapia imunossupressora) (BRASIL, 2021).

O acesso a tratamentos eficazes para as hepatites B, C e D crônicas é vital. O poder público deve continuar seus esforços para negociar preços mais baixos de medicamentos e expandir o acesso a terapias antivirais. Além disso, campanhas de saúde pública devem capacitar os profissionais de saúde sobre a importância da detecção e do tratamento precoces.

O Brasil fez progressos significativos em direção à meta de eliminar as hepatites B e C como problema de saúde pública até 2030, alinhando-se com as metas globais estabelecidas pela OMS. Alcançar essas metas exigirá esforços contínuos em vacinação, rastreamento, prevenção, diagnóstico e tratamento. A vacinação, em particular, desempenha um papel fundamental na redução do impacto das hepatites A, B e D. Garantir que as vacinas estejam prontamente disponíveis e administradas conforme recomendado é um passo fundamental em direção à eliminação.

A hepatite aguda continua sendo uma preocupação de saúde urgente no Brasil que exige uma abordagem ampliada que inclua prevenção, testagem, tratamento e educação em saúde. À medida que se avança, é crucial que profissionais de saúde, formuladores de políticas públicas e a população em

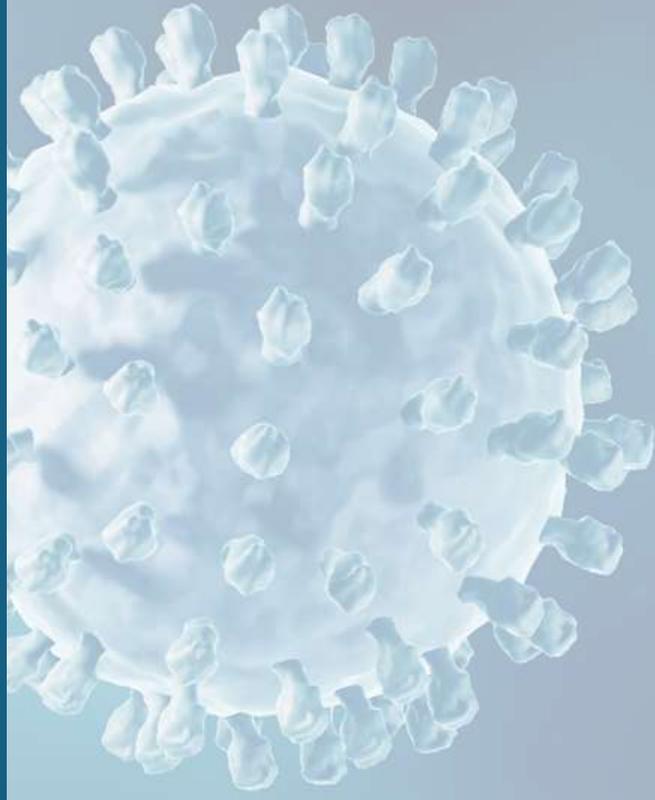
geral se unam em seus esforços para combater essa doença. Ao aumentar a conscientização, expandir o acesso aos cuidados e fortalecer nosso sistema de saúde, é possível trabalhar em conjunto para reduzir o impacto das hepatites agudas no Brasil e promover a aproximação à meta de eliminação das hepatites virais em todo o mundo.

Em conclusão, as hepatites virais agudas continuam aparecendo nas diferentes regiões brasileiras, com grande diversidade de genótipos. Os resultados do presente trabalho são importantes para identificar as regiões e em quais grupos populacionais estas infecções estão ocorrendo; além de fornecer subsídio técnico para tomada de decisão no âmbito da formulação de políticas públicas.

JOÃO RENATO REBELLO PINHO

Coordenador Médico, Setor de Pesquisa e Desenvolvimento
Laboratório Clínico - Hospital Israelita Albert Einstein

Apresentação



APRESENTAÇÃO

O presente livro descreve os resultados do **“Estudo das Características Epidemiológicas e Clínicas das Hepatites Virais Agudas, em Serviços de Saúde Brasileiros”**, desenvolvido a partir de uma demanda do Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente e do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (Dathi/SVSA/MS), e executado pelo Hospital Albert Einstein (HIAE), por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

O documento abrange todas as fases da pesquisa, abordando em detalhes a metodologia empregada, as atividades realizadas no campo e os resultados alcançados para cada uma das principais regiões do país. Os recursos utilizados, como questionários clínicos, manuais e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), estão disponibilizados nos anexos. Para uma compreensão aprofundada dos resultados, é aconselhável uma análise prévia da metodologia, especialmente focando no plano de análise.

A responsabilidade pela divulgação dos resultados no âmbito acadêmico, incluindo apresentações em congressos científicos e publicações em revistas especializadas, é dos pesquisadores responsáveis pelo estudo. Para os interessados em referenciar e citar esses resultados, é necessário fazer menção a este livro e/ou aos artigos publicados. Temos a convicção de que os resultados derivados deste estudo desempenharão um papel crucial na aprofundada compreensão dos casos de hepatites agudas que são atendidos em nossas instituições, localizadas em diversos estados do Brasil. Acreditamos que esses resultados fornecem subsídios relevantes, os quais podem orientar o desenvolvimento de políticas públicas destinadas à prevenção e assistência, alinhadas com o objetivo de eliminar as hepatites virais no país, em consonância com as diretrizes do Ministério da Saúde – MS.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Distribuição do número de inclusões da amostra total por região.....	91
Gráfico 2:	Associação entre a residência na zona rural e zona urbana da amostra total.....	92
Gráfico 3:	Análise da distribuição da amostra total por ano.....	93
Gráfico 4:	Percentual dos critérios de inclusão da amostra total no estudo.....	96
Gráfico 5:	Percentual de respostas válidas para faixa etária da amostra total do estudo.....	97
Gráfico 6:	Distribuição da alteração dos exames bioquímicos das amostras em relação ao número de vezes do valor normal de referência de cada teste.....	98
Gráfico 7:	Percentual de respostas válidas na categoria sintomas na amostra total do estudo.....	99
Gráfico 8:	Percentual de respostas válidas na categoria histórico de exposição da amostra total do estudo.....	100
Gráfico 9:	Percentual de respostas válidas na categoria complemento do Histórico de exposição da amostra total do estudo.....	100
Gráfico 10:	Distribuição regional dos casos de hepatites agudas por vírus hepatotrópicos do estudo.....	104
Gráfico 11:	Associação de distribuição regional entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E)	107

Gráfico 12:	Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) com a faixa etária.....	116
Gráfico 13:	Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com a distribuição regional.....	132
Gráfico 14:	Frequência da distribuição regional dos casos positivos de hepatites agudas por arbovírus no estudo.....	149
Gráfico 15:	Frequência de casos de hepatites agudas por <i>Herpesviridae</i> na amostra total do estudo por região.....	152
Gráfico 16:	Distribuição por faixa etária dos pacientes com hepatites agudas coinfectedados pelo HIV do estudo.....	170
Gráfico 17:	Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias do histórico de exposição dos pacientes com hepatites agudas coinfectedados pelo HIV do estudo.....	176
Gráfico 18:	Percentual de respostas válidas na categoria sintomas dos pacientes com hepatites agudas coinfectedados pelo HIV do estudo.....	177
Gráfico 19:	Percentual de respostas válidas nas infecções dos pacientes coinfectedados pelo HIV do estudo	180

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Distribuição dos casos de hepatite e tamanho mínimo da amostra por região brasileira	67
Tabela 2:	Kits comerciais para testes bioquímicos utilizados nas amostras do estudo	72
Tabela 3:	Kits comerciais para testes sorológicos utilizados nas amostras do estudo	73
Tabela 4:	Testes moleculares utilizados nas amostras do estudo	75
Tabela 5:	Distribuição da estimativa de poder do estudo para o desfecho Hepatites Agudas A, B e C distribuídas por Região do Brasil	88
Tabela 6:	Distribuição geográfica da frequência da amostra total das inclusões por estado	90
Tabela 7:	Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias sociodemográficas da amostra total do estudo	94
Tabela 8:	Percentual de casos de hepatites agudas por vírus hepatotrópicos na amostra total do estudo	101
Tabela 9:	Distribuição de pacientes diagnosticados com hepatite A aguda por número de inclusões por região	105
Tabela 10:	Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) em ambientes rurais e urbanos	108
Tabela 11:	Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) e os critérios de inclusão	109

Tabela 12: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) e os sintomas clínicos.....	110
Tabela 13: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) e o histórico de exposição	115
Tabela 14: Associação de distribuição regional entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E).....	117
Tabela 15: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e os critérios de inclusão	118
Tabela 16: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e os dados sociodemográficos	120
Tabela 17: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e os sintomas clínicos	121
Tabela 18: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e o histórico de exposição	123
Tabela 19: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) em ambientes rurais e urbanos	125
Tabela 20: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) com os critérios de inclusão	126
Tabela 21: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) com os dados sociodemográficos	127

Tabela 22: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C, e E) e os sintomas clínicos	128
Tabela 23: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) e histórico de exposição	129
Tabela 24: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas entre a população HSH	131
Tabela 25: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com critérios de inclusão	133
Tabela 26: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com o histórico de exposição	135
Tabela 27: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) entre a população HSH	137
Tabela 28: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com os sintomas clínicos	138
Tabela 29: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas com a coinfeção por HIV crônico	140
Tabela 30: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) com os critérios de inclusão	141
Tabela 31: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) em relação ao sexo ao nascimento	142

Tabela 32: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) e o histórico de exposição	143
Tabela 33: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C,e D) e a orientação sexual	144
Tabela 34: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) na população HSH	144
Tabela 35: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) e os sintomas clínicos	145
Tabela 36: Percentual de casos de hepatites agudas por arbovírus na amostra total do estudo	146
Tabela 37: Percentual de casos de hepatites agudas infectados por <i>Herpesviridae</i> na amostra total do estudo	151
Tabela 38: Número de casos de hepatites agudas por outros agentes na amostra total do estudo	154
Tabela 39: Número de casos de hepatites não infecciosas agudas na amostra total do estudo	155
Tabela 40: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite A	157
Tabela 41: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite B aguda	159
Tabela 42: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite B crônica	161
Tabela 43: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite C aguda	164
Tabela 44: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite C crônica	166

Tabela 45: Distribuição regional da amostra de pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV.....	169
Tabela 46: Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias sócio-demográficas dos pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV do estudo	171
Tabela 47: Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias do histórico de exposição dos pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV do estudo	173

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Figura esquemática representando a logística do estudo ...	70
Figura 2:	Investigação inicial da detecção pelo HBV utilizando TR HBsAg e teste molecular (HBV-DNA)	79
Figura 3:	Distribuição geográfica das cidades envolvidas no estudo nas cinco regiões brasileiras.....	87
Figura 4:	Caracterização dos genótipos da hepatite A aguda nas regiões brasileiras. Foi encontrado apenas o genótipo IA.....	157
Figura 5:	Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite B aguda nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região.....	160
Figura 6:	Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite B crônica nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região	162
Figura 7:	Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite C aguda nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região	165
Figura 8:	Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite C crônica nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região	167

Figura 9:	Caracterização dos genótipos da hepatite D aguda nas regiões brasileiras. Foi encontrado apenas o genótipo 3	168
Figura 10:	Árvore filogenética enraizada baseada em genomas completos do vírus da hepatite A reconstruída utilizando <i>maximum likelihood</i> . Nomes em vermelho são as amostras com genótipo de referência. Braços com suporte de <i>bootstrap</i> acima de 70% são sinalizados com círculo verde próximo ao braço correspondente	183
Figura 11:	Árvore não enraizada de genomas do vírus da hepatite B reconstruída utilizando <i>maximum likelihood</i> . Nomes destacados em vermelho representam os genomas recuperados de amostras do projeto, enquanto o destaque em azul indica a sequência de referência	185
Figura 12:	Árvore filogenética não enraizada de genomas do vírus da hepatite C reconstruída utilizando <i>maximum likelihood</i> . Nomes destacados em vermelho representam os genomas recuperados de amostras do projeto, enquanto o destaque em azul indica a sequência de referência do vírus. Braços com suporte de <i>bootstrap</i> acima de 70% são sinalizados através do círculo roxo próximo ao braço correspondente....	187
Figura 13:	Publicação do protocolo do estudo em outubro de 2021 na revista BMJ Open Journal.....	212

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Acre
ALT	Alanina Aminotransferase
ALD	Doença hepática associada ao álcool
AntiHBs	Anticorpos Anti-Hepatite B
AntiHCV	Anticorpos Anti-Hepatite C
AntiHDV	Anticorpos Anti-Hepatite D
AntiHEV	Anticorpos Anti-Hepatite E
AST	Aspartato Aminotransferase
BD	Bilirrubinas Direta
BI	Bilirrubinas Indireta
BTF	Bilirrubinas Totais
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
Cis	Cisgênero
CMV	Citomegalovírus
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
CO	Centro Oeste
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
DAA	Antivirais de Ação Direta
Dathi	Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DCNT	Doenças cronicamente não transmissíveis

DILI	Doença Hepática Induzida por Medicamento
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBV	Vírus Epstein Barr
FAL	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama Glutamil Transferase
HA	Hepatite A
HAV	Vírus da Hepatite A
HB	Hepatite B
HBsAg	Antígeno de Superfície do Hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HCVRNA	RNA do Vírus da Hepatite C
HDV RNA	RNA do Vírus da Hepatite D
HDV	Vírus da Hepatite D
HEV RNA	RNA do Vírus da Hepatite E
HEV	Vírus da Hepatite E
HHV	Herpesvírus Humano
HHV6	Herpesvírus Humano 6
HHV7	Herpes Vírus Humano 7
HHV8	Herpes Vírus Humano 8
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homens que Fazem Sexo com Homens
HSV	Vírus Herpes Simplex
HSV1	Herpes Simplex Vírus 1
HSV2	Herpes Simplex Vírus 2

Ig	Imunoglobulina
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MG	Minas Gerais
mNGS	Metagenômica por Sequenciamento de nova Geração
N	Norte
n	Número de amostras
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NE	Nordeste
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
PUDI	Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis
PVHA	Pessoa vivendo com HIV/aids
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido Ribonucleico
RPM	Rotações por Minuto
RS	Rio Grande do Sul
S	Sul
SE	Sudeste
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SP	São Paulo
TA	Temperatura Ambiente
TARV	Terapia Antirretroviral

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Alanina Aminotransferase
UF	Unidades da Federação
VZV	Vírus Varicela Zoster
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

Introdução	42
Epidemiologia das hepatites virais por vírus hepatotrópicos.....	43
Hepatite A.....	43
Hepatite B.....	44
Hepatite Delta.....	46
Hepatite C	48
Hepatite E.....	50
Manifestações clínicas de hepatites virais	52
Fase aguda (hepatite aguda)	53
Período prodrômico ou pré-ictérico	54
Fase ictérica.....	54
Fase de convalescença.....	55
Formas crônicas.....	55
Arboviroses	56
Outros patógenos.....	57
Lesão Hepática induzida por drogas (Drug-induced liver injury - DILI)	57
Hepatite induzida pelo álcool.....	58
Hepatites auto-imunes	58

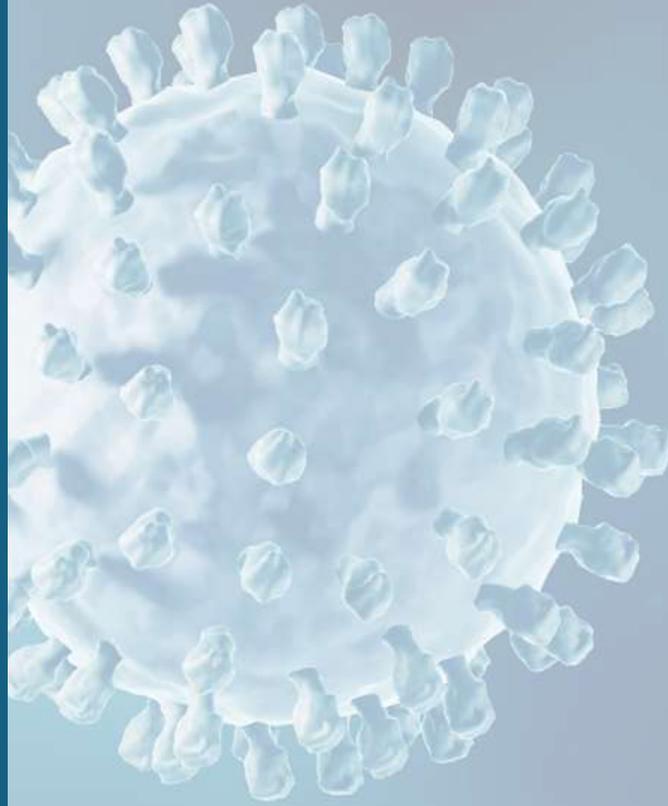
Objetivos	62
Objetivo Geral	62
Objetivos Específicos	62
Metodologia.....	65
Seleção dos centros.....	65
Domínios	65
Tamanho da amostra	66
População alvo e plano amostral	67
Crterios de elegibilidade	68
Variáveis analisadas	69
Coleta das amostras, identificação, armazenamento e transporte.....	69
Aspectos éticos	71
Procedimentos laboratoriais.....	71
Análise Bioquímica.....	71
Análise Sorológica.....	72
Análise Molecular	74
Sequenciamento Metagenômico (NGS).....	77
Diagnóstico da etiologia do quadro de hepatite aguda e crônica	78
Hepatite A.....	78
Hepatite B.....	78
Hepatite C	79

Hepatite D	80
Hepatite E.....	80
Outras hepatites infecciosas	81
Hepatites Não Infecciosas.....	81
Questionário.....	81
Definição das etiologias dos casos estudados	82
Análise estatística	82
Cálculo do Poder do Estudo.....	83
Resultados E Discussão	86
Distribuição geográfica da amostra total	86
Cálculo do Poder do Estudo Obtido	87
Distribuição temporal das inclusões de amostras	92
Análise dos perfis sociodemográficos e clínicos da amostra total.....	93
Casos de hepatites na amostra total	101
Vírus hepatotrópicos	101
Hepatite A aguda.....	105
Hepatite B aguda.....	117
Hepatite D aguda	125
Hepatite C aguda	132
Hepatite E aguda.....	141
Pesquisa de outras etiologias.....	146

Arbovírus.....	146
<i>Herpesviridae</i>	149
Outros Agentes	153
Hepatites não infecciosas	155
Genótipos dos vírus hepatotrópicos	156
Hepatite A aguda.....	156
Hepatite B aguda.....	158
Hepatite B crônica	161
Hepatite C aguda	163
Hepatite C crônica.....	166
Hepatite D (Delta) aguda.....	168
Características clínico-epidemiológicas dos pacientes coinfectedados pelo HIV	169
Análise dos genomas	181
Evolução e filogenia	182
Referências	188
Considerações finais	209
Produções Científicas	212
Formação Acadêmica	215
Participação em eventos	216
Anexos	237
Anexo I - TCLE.....	237

Anexo II - Questionário.....	241
Anexo III – Controle Interno.....	252
Anexo IV – Manual Técnico utilizado nos treinamentos	253

INTRODUÇÃO



Introdução

A inflamação do fígado (hepatite) pode ser provocada por diversas causas incluindo infecções virais, toxicidade medicamentosa, alterações metabólicas, doenças autoimunes, dentre outras. As hepatites agudas de etiologia viral são as mais frequentes, seguidas por aquelas de causa medicamentosa, sendo que as diferentes regiões geográficas brasileiras apresentam variação na frequência das diferentes causas de doença hepática aguda (CARDOSO *et al.*, 2017).

Os principais vírus envolvidos com os quadros de hepatites agudas são aqueles com tropismo pelas células hepáticas: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite Delta (HDV) e vírus da hepatite E (HEV). As manifestações clínicas resultantes dessas infecções são similares, contudo, esses agentes possuem diferenças expressivas quanto à morfologia da partícula viral, organização genômica, modo de replicação e classificação taxonômica (KUMAR; DAS; JAMEEL, 2010). Esses vírus também diferem quanto à capacidade de manter infecção crônica nas células hepáticas, como será discutido posteriormente.

Outros vírus podem também acometer o fígado como vírus herpes humanos 1 a 7, enterovírus, arbovírus, parvovírus, adenovírus e vírus causadores de febres hemorrágicas, entre outros (CARDOSO *et al.*, 2017; BARONE, 2003).

O uso de medicamentos é também um importante fator responsável por lesão hepática, que pode manifestar-se de várias formas: hepatites agudas e crônicas, hepatite fulminante, cirrose hepática, doenças hepáticas colestáticas, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios vasculares do fígado e tumores hepáticos. Além dos medicamentos, xenobióticos, drogas ilícitas e ervas medicinais também podem causar hepatotoxicidade.

A lesão hepática induzida por droga (DILI - do inglês: “*Drug Induced Liver Disease*”) é a principal causa de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos e Europa. Além disso, contribui significativamente para a morbimortalidade por doença hepática e corresponde de 4-10% das reações

adversas a drogas, representando a causa principal de remoção de drogas do mercado, após as fases clínica e pós-clínica. (BERNAL *et al.*, 2013).

Epidemiologia das hepatites virais por vírus hepatotrópicos

Hepatite A

A hepatite A (HA) é amplamente reconhecida como uma das principais causadoras de hepatite aguda globalmente. Sua transmissão ocorre principalmente através do consumo de alimentos ou água contaminados, por meio da rota fecal-oral, mas também pode afetar grupos de alto risco, incluindo usuários de drogas injetáveis, homens que fazem sexo com homens (HSH) e indivíduos que viajam para regiões com alta prevalência da doença (PEREIRA *et al.*, 2021; SUSSER *et al.*, 2010).

A frequência desta infecção é distinta em diferentes regiões geográficas. Em nações em desenvolvimento, onde as condições sanitárias são inadequadas, a infecção é comum e ocorre frequentemente na infância (90%), sendo os sintomas normalmente leves ou ausentes. Por outro lado, em países desenvolvidos com boas condições sanitárias, os casos de HA em adolescentes e adultos, especialmente em grupos de maior vulnerabilidade, tais como pessoas que utilizam drogas injetáveis (PUDI), HSH, indivíduos que viajam para áreas com alta prevalência da doença e algumas comunidades isoladas, como grupos religiosos fechados, têm maior probabilidade de resultar em doença hepática mais severa. A forma fulminante e fatal da HA pode ocorrer, principalmente entre indivíduos idosos (PEREIRA *et al.*, 2021; SUSSER *et al.*, 2010; SHIN *et al.*, 2014; WHO, 2023a; BELL *et al.*, 2001).

A HA apresenta um início abrupto após um período médio de incubação de 28 dias. A infecção tende a ser assintomática ou de autocontenção em crianças com menos de seis anos de idade, com apenas 10% desenvolvendo icterícia. Isso resulta em uma imunidade protetora que perdura ao longo da vida. No entanto, quando há exposição viral em idades posteriores, como na adolescência e idade adulta, a icterícia pode ser observada em mais de 70% dos

casos. Isso pode levar a casos agudos sintomáticos mais graves, embora com duração limitada que geralmente não ultrapassa dois meses e a infecção não culmina em infecção crônica. Há a possibilidade de complicações, como a hepatite aguda fulminante, especialmente em adultos com mais de 50 anos ou indivíduos com condições hepáticas crônicas. Além disso, complicações podem surgir em portadores de outras doenças hepáticas, como hepatites B ou C, ou ainda mais raramente, se a infecção envolver múltiplos genótipos do HAV simultaneamente (WHO, 2023a; MATHENY; KINGERY,2012; XIMENES *et al.*, 2014).

A taxa de incidência de HA no Brasil tem mostrado tendência de queda: entre 2000 e 2022 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 169.094 (22,5%) casos confirmados. A distribuição dos casos apresentou variações nas cinco regiões do Brasil.

As regiões Nordeste e Norte reúnem 55,2% de todos os casos confirmados de hepatite A no período de 2000 a 2022. As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste abrangem 18,4%, 15,3% e 11,1% dos casos do país, respectivamente. Entre as Unidades da Federação (UF), os estados do Amazonas e do Paraná são os que mais concentram casos de hepatite A, com 8,4% e 7,3% de todos os casos do país, respectivamente, enquanto Sergipe apresenta o menor número de casos diagnosticados, totalizando 0,9% (BRASIL,2023).

Hepatite B

A infecção pelo HBV ainda representa um importante problema de saúde pública, embora já exista, há mais de quatro décadas, uma vacina eficaz com mais de 90% de proteção contra esta infecção. A estimativa é de que existam cerca de 2 bilhões de pessoas infectadas mundialmente e cerca de 350 a 400 milhões de portadores crônicos do vírus (SUSSER *et al.*, 2010).

No que diz respeito à prevalência da infecção pelo HBV, segundo a OMS, estima-se que 296 milhões de pessoas viviam com a infecção crônica por HBV

em 2019, com 1,5 milhões de novas infecções por ano. Esta infecção se associa com complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), portanto, é crucial realizar rastreamento da infecção na população geral (WHO, 2023b).

No Brasil, a implementação da vacinação para hepatite B, inicialmente em áreas de elevada prevalência como a Amazônia Ocidental, e posteriormente em todo o país, contribuiu para um declínio nas taxas de prevalência nas diferentes regiões, fato também observado em outros países. Atualmente, o Brasil é considerado como um país de baixa prevalência de acordo com estudo realizado nas capitais das cinco macrorregiões do Brasil e no Distrito Federal, onde aproximadamente 0,37% de indivíduos apresentaram o marcador HBsAg (XIMENES *et al.*, 2010). Contudo, a principal limitação deste último inquérito realizado no Brasil é a sua abrangência apenas nas capitais, excluindo outros municípios, principalmente aqueles rurais mais distantes das capitais onde a prestação de serviços de saúde e de educação, condições sanitárias e de moradia podem ser precários (SOUTO, 2015).

Segundo informações do Ministério da Saúde, no período de 2000 a 2022, foram notificados 276.646 casos confirmados de hepatite B (HB) no Brasil. Desses casos, a maior proporção está concentrada na região Sudeste (34,2%), seguida pelas regiões Sul (31,3%), Norte (14,5%), Nordeste (10,9%) e Centro-Oeste (9,1%). A HB é a segunda maior causa de óbitos entre as hepatites virais. De 2000 a 2021, foram identificados 18.363 óbitos relacionados à HB, sendo essa a causa básica em 52,8, em sua maior parte na região Sudeste (49,5% dos óbitos por HB como causa básica). Em 2021, o maior coeficiente de mortalidade em todo o período foi verificado na região Norte, com 0,3 óbito por 100 mil habitantes. Os casos sem tratamento constituem uma importante fonte de transmissão do vírus para indivíduos susceptíveis (BRASIL, 2023a).

De acordo com levantamento feito pelo Inquérito Nacional, em algumas regiões como o Nordeste, o percentual de indivíduos suscetíveis à infecção pelo HBV chegou a 75% da população investigada (PEREIRA *et al.*, 2013).

Hepatite Delta

O HDV é um vírus defectivo que utiliza as proteínas de envelope do HBV para a entrada e saída das células hepáticas. Desta forma, a infecção pelo HDV só acontece em associação com o HBV, podendo ser na forma de coinfeção aguda quando ocorre a infecção simultânea de ambos os vírus ou na forma de superinfecção pelo HDV de um portador crônico do HBV (SUSSER *et al.*, 2010; LEMPP; NI; URBAN, 2016).

O número total de casos que foram infectados pelo HDV é atualmente um tema de debates. Estudos epidemiológicos nos anos seguintes à descrição do HDV estimaram uma prevalência em torno de 5% dos portadores crônicos do HBV. Segundo revisões sistemáticas recentes este número pode ser bastante variável: 12 milhões de pessoas (STOCKDALE, 2020), 48 a 60 milhões (MIAO, 2020) e até 72 milhões de portadores (CHEN, 2019).

Uma metanálise recente, após ajustes para distribuição geográfica, estágio da doença e populações especiais, encontrou uma prevalência de anti-HDV entre a população HBsAg (+) substancialmente menor em relação à estimativa da literatura em 19 países, comprovando a incerteza nas estimativas prévias. A maior prevalência de anti-HDV (61,0%) entre os infectados pelo HBV foi registrada na Mongólia. No entanto, devido à alta carga de HBV, a China teve o maior número absoluto de casos HDV-RNA (+). Este trabalho reforçou a necessidade de ainda mais estudos sobre o tema, envolvendo populações ainda pouco estudadas especialmente na África subsaariana e Amazônia. Também ressaltou que a implementação de testes reflexos (i.e, detecção do HDV-RNA em casos anti-HDV positivos) melhoraria as estimativas, ao mesmo tempo que permitiria uma ligação mais precoce ao tratamento de indivíduos HDV-RNA (+) (POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS, 2024). Observa-se que, em muitas regiões, o nível de endemicidade do HDV reflete a endemicidade do HBV, porém isso não é uma regra geral, uma vez que em algumas regiões como a China, onde a infecção pelo HBV é endêmica, a prevalência do HDV relatada até o momento é baixa (RIZZETTO; ALAVIAN, 2013).

Contudo, esse número é apenas uma estimativa e pode ser muito maior, já que existem lugares com alta prevalência do HBV, onde não foram feitas

investigações sobre a ocorrência do HDV (ALVES; BRANCO; CUNHA, 2013). No Brasil, vale a pena destacar que a prevalência de HDV é desconhecida em grande parte da bacia amazônica.

Outros trabalhos destacam que a coinfeção pelo HDV poderia estar associada a aproximadamente 1 em cada 5 casos de doença hepática e câncer de fígado em indivíduos com infecção pelo HBV (WHO, 2023c).

Entre as áreas de maior prevalência estão: região do Mediterrâneo, Oriente Médio, Paquistão, região norte e central da Ásia, Japão, Taiwan, Groenlândia, partes da África (principalmente a região do corno de África e a África Ocidental), a bacia Amazônica e algumas áreas do Pacífico. A prevalência do HDV é baixa na América do Norte, norte da Europa, África do Sul e Ásia Oriental. Na Europa Ocidental, essa infecção parece estar ressurgindo devido à imigração de indivíduos de localidades endêmicas; contudo, a vacinação para o HBV é uma proteção contra a reemergência dessa infecção na população local, ficando a infecção restrita aos indivíduos imigrantes (RIZZETTO, 2016). Em algumas regiões da América do Sul, a infecção pelo HDV tem sido associada com alta morbidade e a surtos de mortalidade por hepatite fulminante (GOMES-GOUVÊA *et al.*, 2009; MANOCK *et al.*, 2000).

No Brasil, no período de 2000 a 2022, foram notificados 4.393 casos confirmados de hepatite D. A incidência mais alta ocorreu na região Norte, representando 73,1% das notificações, seguida pelas regiões Sudeste (11,1%), Sul (6,6%), Nordeste (5,9%) e Centro-Oeste (3,3%). No ano de 2022, foram reportados 108 casos em todo o país, sendo 56 (51,9%) na região Norte e 23 (21,3%) na região Sudeste (BRASIL, 2023a).

Os poucos estudos que avaliaram a prevalência dessa infecção fora da região Amazônica mostraram que a infecção pelo HDV ainda tem sua maior relevância naquela região. Recentemente foram identificados casos de infecção pelo HDV no Maranhão, estado que faz parte da Amazônia Legal. Nestes casos, um paciente natural de Manaus estava infectado pelo HDV genótipo 3, e provavelmente adquiriu a infecção em sua região de nascimento, onde este genótipo é prevalente (BARROS *et al.*, 2011). Já os demais casos estavam infectados com o genótipo 8, característico da África e nunca descrito em pacientes que não fossem oriundos desse continente. Os autores sugerem que

o HDV-8 foi introduzido no Maranhão por pessoas escravizadas trazidas do continente africano durante o período colonial. É provável que esta infecção esteja mais disseminada no Brasil do que se acredita em populações pouco estudadas que não habitam capitais ou outros grandes centros urbanos com estrutura estabelecida de assistência à saúde (BARROS *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2016).

Fora da região Amazônica, foi identificado um caso de HDV genótipo 1 em São Paulo, em uma pessoa que tinha vários parceiros sexuais, sendo a análise filogenética da sequência deste vírus semelhante a casos encontrados na Europa (MENDES-CORRÊA *et al.*, 2011), onde cerca de 15% dos indivíduos com coinfeção HIV/HBV estão também infectados pelo HDV (SORIANO *et al.*, 2011). Casos de genótipos 5 e 8 foram encontrados na cidade de São Paulo (MELLO, 2023). Esses achados confirmam que novas cepas de HDV estão sendo importadas para o Brasil, aumentando a importância de se considerar o diagnóstico do HDV em indivíduos positivos para o HBsAg.

Hepatite C

Globalmente, estima-se que 58 milhões de indivíduos tenham infecção crônica pelo HCV, registrando-se cerca de 1,5 milhão de novas infecções a cada ano. Além disso, estima-se que existam 3,2 milhões de adolescentes e crianças vivendo com uma infecção crônica por hepatite C. A *World Health Organization* (WHO) calculou que, em 2019, cerca de 290.000 pessoas perderam suas vidas em decorrência da hepatite C, com óbitos majoritariamente associados à cirrose e carcinoma hepatocelular, o principal câncer primário do fígado (MAQSOOD *et al.*, 2023; WHO, 2023d).

No Brasil, devido à vasta extensão territorial do país e às diferenças culturais e econômicas, existem variações entre as diversas regiões geográficas. No período de 2000 a 2022, foram notificados 298.738 casos reagentes para anti-HCV e HCV-RNA. A região Sudeste registrou a maior taxa de detecção, correspondendo a 58,3% dos casos, seguida pela região Sul, com 27,1%. O Nordeste representou 7,1%, enquanto o Centro-Oeste e o Norte contribuíram

com 3,8% e 3,1% dos casos, respectivamente. No período de 2008 a 2022, dentre os casos de hepatite C, foi observada a coinfeção com o HIV em 7,8% (19.277) dos casos notificados. Observou-se, ao longo desses anos, a constante coinfeção HCV-HIV, porém com uma discreta redução (8,0% em 2011 para 7,3% em 2022). A região Sul apresentou a maior proporção de indivíduos coinfectados com o HIV, correspondendo a 10,3% do total de casos relatados de hepatite C. No que tange à possível origem ou modo de infecção, 58,8% dos casos no período analisado não tiveram a fonte de infecção determinada, o que dificulta a avaliação das fontes prováveis de infecção. Ao analisar apenas os casos com fonte de infecção presumivelmente conhecida (123.188 casos), observa-se que o uso de drogas foi responsável por 27,0% das ocorrências, seguido por transfusões sanguíneas (22,3%) e relações sexuais (20,0%). No ano de 2022, os casos de infecção por via sexual foram 51,6% mais numerosos do que os casos de infecção relacionados ao uso de drogas, e 68,5% mais elevados do que os casos de infecção por meio de transfusões sanguíneas (BRASIL, 2023a).

Uma pesquisa nacional conduzida pela Sociedade Brasileira de Hepatologia identificou 170 casos de hepatite C aguda diagnosticados no período de 2000 a 2008, dos quais 21% eram pacientes com doença renal crônica submetidos a procedimentos de hemodiálise, sendo esse o principal fator de risco para infecção pelo HCV entre esse grupo. Dos 133 indivíduos restantes, o principal fator de risco foi a realização de procedimentos hospitalares (cirurgias e admissões hospitalares), sugerindo que no Brasil a transmissão nosocomial é uma forma significativa de disseminação do HCV, sendo responsável pela maioria dos novos casos de infecção (FERREIRA *et al.*, 2011).

Em diversas regiões do mundo, tem sido observado um aumento nos casos de infecção aguda por HCV entre HSH vivendo com HIV/aids, sendo a transmissão sexual a principal forma de disseminação (CHAN *et al.*, 2016; SHIRE; SHERMAN, 2015).

Em um estudo recente, estimou-se que atualmente existam cerca de 700.000 pessoas infectadas pelo HCV no Brasil (genótipo 1 - 71,3%; genótipo 3 – 24,4%). Em 2023, a prevalência estimada de infecção pelo HCV no Brasil foi

de 510,4 mil pessoas, correspondendo a 0,24% da população (GONZALEZ, 2023). Entre 1999 e 2016, foram relatados 319.000 casos com anticorpos detectados. Entre 2015 e 2017, 67.000 pacientes crônicos com HCV receberam tratamento com antivirais de ação direta (DAAs) (BENZAKEN *et al.*, 2019).

Hepatite E

A OMS relata que o vírus da hepatite E é responsável por cerca de 20 milhões de novas infecções e resulta em mais de 55.000 mortes a cada ano, estabelecendo-se como a principal causa de hepatite viral aguda em escala global. Devido à natureza pouco específica de seus sintomas e à característica autolimitada da doença, a identificação por meio de diagnóstico frequentemente não recebe a devida atenção. No entanto, em contextos epidemiológicos adequados, como áreas conhecidas por serem endêmicas para a doença ou em situações com risco de contaminação da água, o diagnóstico pode ser presumido de maneira contundente (WAQAR; SHARMA; KOIRALA, 2023; WHO, 2023e).

A distribuição desse vírus é caracterizada por dois padrões epidemiológicos: endêmico e não endêmico. A forma endêmica é prevalente em países em desenvolvimento, onde a ocorrência de surtos substanciais relacionados à falta de acesso à água potável e condições sanitárias precárias é mais frequente. Tais surtos afetam de centenas a milhares de pessoas, e os genótipos 1 e 2 do vírus predominam nessas regiões. A infecção por HEV é classificada como endêmica, principalmente na Ásia, África e Oriente Médio (WAQAR; SHARMA; KOIRALA, 2023; KAMAR *et al.*, 2014; KMUSH *et al.*, 2014; SRIDHAR; LAU; WOO, 2015).

Em regiões não endêmicas, acreditava-se que a infecção pelo HEV ocorria quase que exclusivamente em pessoas com histórico de viagens para regiões endêmicas; no entanto, diversos estudos têm demonstrado que essa ideia estava equivocada e que infecções autóctones nestes países ocorrem com muito mais frequência do que se imaginava (HARTL; WEHMEYER; PISCHKE, 2016). Os casos que ocorrem na maior parte dos países das Américas, Europa e Austrália, são causados pelo genótipo 3, o qual se associa com uma doença

mais leve, exceto em alguns casos descritos na Europa, onde pode evoluir como uma hepatite crônica, às vezes grave, com evolução para cirrose (HARTL; WEHMEYER; PISCHKE, 2016).

O HEV apresenta oito genótipos distintos. Os genótipos 1 e 2 foram identificados exclusivamente em seres humanos, enquanto os genótipos 3 e 4 são prevalentes em diversas espécies animais, como porcos, javalis e veados. Estas variantes não causam doenças nesses animais e ocasionalmente são transmitidas aos seres humanos por meio do consumo de carne crua ou mal-cozida, caracterizando assim uma infecção zoonótica (HARTL; WEHMEYER; PISCHKE, 2016; WHO, 2023e). Genótipos 5 e 6 foram identificados em javalis; o genótipo 7 identificado em dromedários em países do Oriente Médio. No entanto, pelo menos um caso de infecção humana por HEV genótipo 7 foi relatado (Lee *et al.*, 2016). A última inclusão nesta espécie foi uma cepa isolada na China de camelos bacterianos, sendo denominada como HEV genótipo 8 (GOEL & AGGARWAL, 2020; LEE *et al.*, 2016; WOO *et al.*, 2016).

De acordo com alguns estudos, a infecção pelo HEV está relacionada com um quadro de hepatite aguda autolimitada; contudo, são crescentes os relatos de hepatite E crônica entre pacientes com comprometimento imunológico (transplantados de órgãos sólidos, PVHA, pacientes com distúrbios hematológicos que recebem quimioterapia) (HALLEUX *et al.*, 2012; HERING *et al.*, 2014; KABA *et al.*, 2011; KEANE *et al.*, 2012).

Em geral, o genótipo 3 do HEV está envolvido nos casos de infecção crônica, mas casos envolvendo os genótipos 4, 7 e 8 foram descritos apresentando cronicidade (GENG *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2016).

No Brasil, os estudos realizados até o momento mostram que a prevalência do HEV é variável nas diferentes regiões. Essa variabilidade parece também ser dependente do grupo populacional estudado e do kit sorológico empregado para o diagnóstico, como ocorre em outros países (ASSIS *et al.*, 2002; BORTOLIERO *et al.*, 2006; GONÇALES *et al.*, 2000; LYRA *et al.*, 2005; PARANA *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*, 2002; SOUTO *et al.*, 1997; PASSOS-

CASTILHO *et al.*, 2016; PASSOS-CASTILHO *et al.*, 2015; TRINTA *et al.*, 2001; MARTINS *et al.*, 2014).

Para fins de vigilância epidemiológica, no Brasil considera-se como caso confirmado de hepatite E aquele que preencha as condições de caso suspeito, e que apresente anti-HEV IgM reagente. No período de 1999 a 2011, foram registrados 967 casos confirmados de hepatite E no Brasil, sendo a maioria nas regiões Sudeste (470 casos; 48,6%) e Nordeste (173 casos; 17,9%). Contudo, esses dados não nos fornecem a verdadeira participação do HEV no quadro de hepatite aguda uma vez que os kits para detecção de anti-HEV IgM apresentam problemas de especificidade e podem gerar resultados falso-positivos. Até o momento, há apenas um caso documentado (com detecção do RNA viral) de infecção aguda pelo HEV no Brasil (LOPES *et al.*, 2010). Mas pelos resultados de sorologia obtidos nos diferentes estudos temos evidências de circulação frequente do HEV no Brasil. Além disso, em diversas regiões do país já é conhecida a ocorrência de infecções em suínos (DA COSTA LANA, *et al.*, 2013; DE SOUZA *et al.*, 2012; LOPES *et al.*, 2009; GUIMARÃES *et al.*, 2005; PAIVA *et al.*, 2007; VITRAL *et al.*, 2005) e mais recentemente foi detectada a presença do HEV genótipo 3 em produtos de suínos (patê e linguiças) comercializados no sul do Brasil (HELDT *et al.*, 2016). Portanto, é possível que a infecção pelo HEV esteja envolvida em muitos casos de hepatite aguda sem etiologia definida, ou relacionada ao uso de medicamentos, já que os exames para detecção desse vírus não são realizados de rotina na maioria dos serviços no Brasil. Em alguns países da Europa, a infecção pelo HEV tem sido associada a cerca de 20% dos casos de hepatite aguda inicialmente diagnosticados como casos de DILI (DALTON *et al.*, 2016; MONTESERÍN RON *et al.*, 2017).

Manifestações clínicas de hepatites virais

Após entrar em contato com algum dos vírus causadores de hepatite, o indivíduo pode desenvolver um quadro de hepatite aguda, podendo apresentar formas clínicas oligo/assintomáticas ou sintomáticas. No primeiro caso, as manifestações clínicas estão ausentes ou são bastante leves e atípicas, simulando um quadro gripal. No segundo, a apresentação é típica, com os sinais

e sintomas característicos da hepatite como febre, mal-estar, anorexia, icterícia e colúria.

A fase aguda (hepatite aguda) tem seus aspectos clínicos e virológicos limitados aos primeiros seis meses da infecção, e a persistência do vírus após este período caracteriza a cronificação da infecção. Os vírus das hepatites B, C, D e E têm potencial para desenvolver formas crônicas de hepatite, este último apenas entre pacientes com comprometimento imunológico. O potencial para cronificação varia em função de alguns fatores ligados aos vírus e outros ligados ao hospedeiro. De modo geral, a taxa de cronificação da infecção pelo HBV é de 5% a 10% dos casos em adultos. Todavia, esta taxa chega a 90% para menores de 1 ano e 20% a 50% para crianças de 1 a 5 anos. Pessoas com qualquer tipo de imunodeficiência também têm maior chance de cronificação após uma infecção pelo HBV. Nas infecções pelo vírus da hepatite C, a taxa de cronificação varia de 60% a 90% e é maior em função de alguns fatores do hospedeiro (sexo masculino, imunodeficiências e idade superior a 40 anos). A taxa de cronificação da infecção pelo HDV varia em função de aspectos ligados ao tipo de infecção (coinfecção/superinfecção) e à taxa de cronificação da hepatite B. Já na infecção pelo HEV, em países europeus foi observada uma taxa de cronificação em torno de 60% entre pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. Entre PVHA, a frequência de casos com evolução do HEV para cronicidade é mais rara e restrita a casos com profundo comprometimento imunológico (níveis de $CD4 < 250 \text{ cel/mm}^3$) (DALTON *et al.*, 2016).

Fase aguda (hepatite aguda)

Os vírus hepatotrópicos apresentam uma fase aguda da infecção. A maioria dos casos de hepatite aguda sintomática se deve aos vírus das hepatites A e B (na região Norte, a coinfeção HBV/HDV também é importante causa de hepatite aguda sintomática). A infecção pelo HCV costuma apresentar uma fase aguda oligo/assintomática, de modo que responde por apenas pequena parcela das hepatites agudas sintomáticas. Da mesma forma, na infecção aguda pelo

HEV, a maioria dos casos é assintomática, em especial quando causada pelo genótipo 3 (HARTL; WEHMEYER; PISCHKE, 2016).

Período prodrômico ou pré-ictérico

Esse período é posterior à fase de incubação do agente etiológico, e anterior ao aparecimento da icterícia. Os sintomas são inespecíficos como anorexia, náuseas, vômitos, diarreia (ou raramente constipação), febre baixa, cefaleia, mal-estar, astenia e fadiga, aversão ao paladar e/ou olfato, mialgia, fotofobia, desconforto no hipocôndrio direito, urticária, artralgia ou artrite e exantema papular ou maculopapular (PARANA *et al.*, 1997; CORDOVA *et al.*, 2007).

Fase ictérica

Com o aparecimento da icterícia, em geral há diminuição dos sintomas prodrômicos. Pode haver hepatomegalia dolorosa, com ocasional esplenomegalia. Ocorre hiperbilirrubinemia intensa e progressiva, com aumento da dosagem de bilirrubinas totais, principalmente à custa da fração direta. A fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamil-transferase (GGT) permanecem normais ou discretamente elevadas. Há alteração das aminotransferases (Alanina Aminotransferase ou Transaminase Glutâmico Pirúvica, ALT/TGP ou Aspartato Aminotransferase ou Transaminase Glutâmico Oxaloacética, AST/TGO), podendo variar de 10 a mais de 100 vezes o limite superior da normalidade. Este nível retorna ao normal no prazo de algumas semanas, porém se persistirem alterados por um período superior a seis meses, deve-se considerar a possibilidade de cronificação da infecção (PARANÁ *et al.*, 1997; CORDOVA *et al.*, 2007).

Fase de convalescença

Período que se segue ao desaparecimento da icterícia, quando retorna progressivamente a sensação de bem-estar. No caso de uma evolução benigna, sem evolução para formas crônicas, a recuperação completa ocorre após algumas semanas, mas a fraqueza e o cansaço podem persistir por vários meses (PARANA *et al.*, 1997; CORDOVA *et al.*, 2007).

O diagnóstico precoce e a avaliação prognóstica das hepatites virais têm uma importância fundamental para alcançar um tratamento eficaz. No entanto, em escala global, menos de 5% das pessoas com hepatites virais crônicas estão cientes de sua condição. Devido à falta de conscientização em relação à infecção pelo vírus, o tratamento antiviral é frequentemente negligenciado, permitindo assim a progressão da doença. Portanto, é de extrema importância promover a conscientização da população em geral sobre a morbimortalidade das hepatites virais, diagnosticar prontamente e com precisão as infecções, aprimorar a estimativa prognóstica do paciente e explorar tratamentos antivirais inovadores (WU *et al.*, 2023).

Formas crônicas

Exceto os raros casos que evoluem para hepatites agudas fulminantes, em geral as hepatites virais têm evolução benigna e se resolvem espontaneamente. Mas quando os casos evoluem para formas crônicas, podem estar associados a uma importante morbimortalidade. O próprio quadro da infecção hepática crônica pode levar a alterações importantes do fígado, levando a um quadro de sintomas gerais inespecíficos como fadiga, inapetência, que podem ser acompanhados de sinais e sintomas mais específicos de doenças hepáticas crônicas, como aumento de transaminases e de bilirrubinas totais (com eventual icterícia), hepatoesplenomegalia e , se não houver tratamento, o quadro pode evoluir para cirrose hepática, com aparecimento de sinais de acometimento hepático como ascite, teleangiectasias ou aranhas vasculares, ginecomastia, sangramento digestivo e encefalopatia. Outra complicação das

hepatites crônicas não tratadas é o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, que se apresenta como um risco constante em pacientes infectados pelos HDV, HBV e HCV. Em geral, pacientes que desenvolveram formas crônicas destas patologias são monitorados a longo prazo com ultrassonografias e tomografias computadorizadas abdominais para a detecção precoce de carcinomas hepáticos. Este fato ressalta a importância da atenção às hepatites virais – a vacinação para a hepatite B, assim como a vacinação para o papilomavírus humano, são dois exemplos de vacinas importantes na prevenção de cânceres. No que se refere à hepatite C, para a qual não existe vacina, o tratamento impede o desenvolvimento de cirrose e câncer.

Arboviroses

As atividades humanas têm desempenhado um papel crucial na alteração do ambiente, resultando na transformação de mosquitos e outros vetores em organismos sinantrópicos, o que, por sua vez, facilita a propagação de doenças, em particular as arboviroses. As arboviroses constituem um grupo de patologias causadas por diversos vírus que compartilham a característica comum de serem transmitidos por artrópodes, especialmente mosquitos hematófagos. O principal vetor urbano destas doenças é o *Aedes aegypti*, seguido pelo *Aedes albopictus*. Para os casos rurais ou periurbanos, os principais vetores são *Haemogogus sp.* e *Sabethes sp.* No contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de impacto clínico de maior circulação são os vírus da dengue, chikungunya, zika e febre amarela. Essas doenças não apenas são endêmicas, mas também podem resultar em sequelas permanentes e, em casos graves, levar ao óbito. É importante ressaltar que o fígado é frequentemente afetado por esses vírus, com destaque para a hepatite em casos de dengue e febre amarela. Muitas vezes, os casos graves só são reconhecidos após a disseminação viral em extensas epidemias, o que pode resultar em impactos imprevisíveis na morbidade e mortalidade, contrastando com a ocorrência anterior restrita a casos isolados ou surtos pequenos. Além das implicações na saúde, essas arboviroses também acarretam consequências econômicas substanciais. Embora a taxa de mortalidade seja geralmente baixa, muitos óbitos e agravos podem ser evitados

com a assistência adequada. Portanto, é essencial investigar e descrever detalhadamente as principais complicações decorrentes dessas arboviroses emergentes, a fim de estabelecer protocolos de atendimento eficazes, minimizar a sobrecarga nos sistemas de saúde e prevenir erros de diagnóstico durante surtos endêmicos (SANTANA *et al.*, 2021; SILVA; ANGERAMI, 2008; LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

Outros patógenos

Sabe-se que vários vírus causam inflamação do fígado, incluindo, entre outros, os da família *Herpesviridae*, uma extensa família de vírus de DNA, que inclui o vírus herpes simplex (HSV), vírus varicela-zoster, vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), herpesvírus humanos 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7 e HHV-8). Diferentemente dos vírus hepatotrópicos A, B, C, D e E, os herpesvírus não têm afinidade preferencial pelas células do fígado. No entanto, eles têm a capacidade de desencadear casos de hepatite, embora isso seja menos comum e muitas vezes acompanhados de quadros sistêmicos. A hepatite associada aos herpesvírus resulta de um efeito citopático direto nos hepatócitos, levando à destruição celular e a uma resposta imune patológica. Essa forma de hepatite pode ocorrer tanto durante a infecção primária quanto na reativação de infecções latentes. A gravidade das manifestações clínicas está intrinsecamente ligada ao tipo de infecção pelos herpesvírus e ao estado imunológico do paciente. A morbimortalidade é mais significativa na infecção primária e em indivíduos imunossuprimidos tornando o diagnóstico precoce um fator chave no manejo da hepatite causada por esses vírus. (NOOR, 2018; AHMED, 2022; CISNEROS-HERREROS, 2006; REWANE, 2023).

Lesão Hepática induzida por drogas (Drug-induced liver injury - DILI)

Conhecida devido à injúria medicamentosa causada ao fígado por medicamentos, com a capacidade de gerar alterações clínicas e bioquímicas. DILI é considerado agudo quando os testes hepáticos se apresentam anormais

há menos de três meses. Estatisticamente, é responsável por aproximadamente 10% de todos os casos diagnosticados como hepatite aguda pode apresentar desde anormalidades leves nos testes hepáticos como a elevação acentuada das enzimas hepáticas com características clínicas de hepatite aguda, podendo cursar com colestase associada a prurido, injúria aguda com icterícia que se assemelha à hepatite viral, às vezes evoluindo para insuficiência hepática aguda (LARSON, 2024).

Hepatite induzida pelo álcool

A doença hepática associada ao álcool (ALD) abrange um espectro de doenças, desde esteatose associada ao álcool até cirrose. É caracterizada por novo aparecimento ou agravamento de icterícia no contexto de uso pesado de álcool com menos de 60 dias de abstinência antes do início da icterícia.

O padrão de consumo pode apresentar-se intermitente, sendo excessivo aos finais de semana, ou de modo mais dissimulado, quando familiares, amigos ou colegas de trabalho podem não reconhecer/identificar um padrão de consumo problemático de álcool.

Nos exames laboratoriais, as transaminases podem manifestar-se moderadamente elevadas, com uma proporção de AST/ALT de dois ou mais (FRIEDMAN, 2024).

Hepatites auto-imunes

Hepatites auto-imunes são doenças crônicas do fígado caracterizadas pela presença de autoanticorpos e inflamação hepática. Existem três tipos principais: Tipo 1, o mais comum, que pode ocorrer em qualquer idade, mas é frequente em adultos jovens e caracteriza-se pela presença de autoanticorpos como ANA (anticorpos antinucleares) e SMA (anticorpos anti -músculo liso); Tipo 2, mais rara, que ocorre principalmente em crianças e adolescentes e está associada à presença de LKM (anticorpos anti - microssoma fígado rim); e Tipo 3, rara e

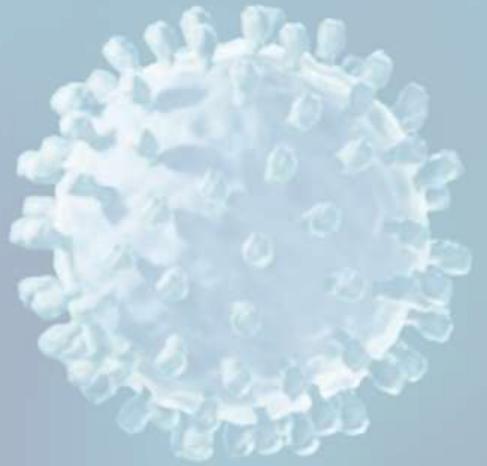
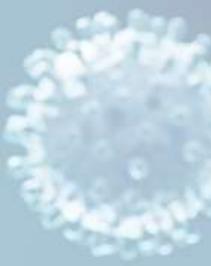
controversa, caracterizada por anticorpos contra um antígeno hepático solúvel (SLA).

O diagnóstico de hepatite auto-imune baseia-se em uma combinação de critérios clínicos, laboratoriais e histológicos. Clinicamente, os pacientes podem apresentar sintomas como fadiga, icterícia e dor abdominal. Laboratorialmente, observa-se elevação das enzimas hepáticas (ALT e AST), aumento de bilirrubina e presença de autoanticorpos específicos. A biópsia hepática é essencial para confirmar o diagnóstico, mostrando inflamação e necrose em interface, além de infiltrados linfocíticos e plasmocitários.

A hepatite auto-imune pode se apresentar como uma hepatite aguda, sendo difícil de diferenciar de outras hepatites infecciosas na fase inicial. É importante considerar hepatite auto-imune em casos de hepatite aguda inexplicada, especialmente em pacientes sem fatores de risco para hepatite viral.

Para o diagnóstico e exclusão de outras causas de hepatite, são solicitados diversos exames laboratoriais. Os autoanticorpos específicos incluem ANA, SMA, LKM1 e SLA. Tem que se excluir hepatites virais associadas ao vírus hepatotrópicos e outras infecções, como EBV e CMV, e exames para condições metabólicas como ferritina e saturação de transferrina (hemocromatose) e ceruloplasmina (doença de Wilson) são realizados. Anticorpos antimitocôndria (AMA) são solicitados para colangite biliar primária.

Objetivos



Objetivos

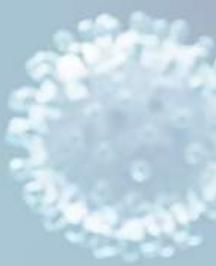
Objetivo Geral

Conhecer as características clínico-epidemiológicas e moleculares das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros distribuídas nas cinco regiões geográficas do Brasil.

Objetivos Específicos

1. Determinar as taxas de incidências das hepatites virais causadas por vírus hepatotrópicos nos serviços do estudo;
2. Identificar hepatites causadas por agentes não primariamente hepatotrópicos, considerando a prevalência por região;
3. Analisar os perfis epidemiológicos e sociodemográficos envolvidos na transmissão dos agentes identificados;
4. Caracterizar os genótipos dos vírus hepatotrópicos identificados nos casos de hepatites aguda por estes agentes;
5. Comparar a etiologia entre pacientes coinfectedados e não infectados pelo HIV.

Metodologia



Metodologia

Tratou-se de um estudo prospectivo e observacional de natureza multicêntrica, no qual foram avaliados pacientes que buscaram atendimento consecutivo devido a sintomas clínicos indicativos de doença hepática aguda.

Seleção dos centros

A escolha dos centros participantes se baseou nos seguintes critérios: presença de profissionais especializados, atendimento mínimo de 2.000 pacientes por mês, infraestrutura para coleta laboratorial incluindo centrífuga e freezer a -20°C, acesso à internet e capacidade de oferecer acompanhamento e tratamento aos pacientes. Cada centro foi oficialmente registrado como participante, e as coletas de amostras tiveram início apenas após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e dos respectivos CEPs locais (registro CAAE 00952818.4.1001.0071).

Domínios

Centros participantes foram selecionados em cada região geográfica do Brasil - Norte (N), Nordeste (NE), Centro-Oeste (CO), Sul (S) e Sudeste (SE) - por meio da designação de centros de excelência no tratamento de pacientes com hepatites agudas virais em cada uma dessas áreas:

- **Região Norte:** incluiu os estados do Acre (Rio Branco), Amazonas (Manaus) e Rondônia (Porto Velho);
- **Região Nordeste:** incluiu os estados da Bahia (Salvador), Ceará (Fortaleza), Maranhão (São Luís) e Pernambuco (Recife);
- **Região Centro-Oeste:** incluiu os estados de Mato Grosso (Cuiabá) e Mato Grosso do Sul (Campo Grande);

- **Região Sul:** incluiu os estados do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), Santa Catarina (Florianópolis e Joinville) e Paraná (Maringá e Pato Branco);
- **Região Sudeste:** incluiu os estados de São Paulo (São Paulo, Santo André e Ribeirão Preto), Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Espírito Santo (Vitória) e Minas Gerais (Belo Horizonte).

Tamanho da amostra

De acordo com o Boletim Epidemiológico de 2020 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde foram confirmados 37.771 novos casos de hepatite viral em todo o território brasileiro durante o ano de 2019. Do total, aproximadamente 2% correspondiam a casos de hepatite A, 37% eram casos de hepatite B, 60% eram casos de hepatite C, enquanto 0,4% se referiam a casos de hepatite Delta (BRASIL, 2020a).

Com base nos dados relativos à proporção de incidência (p) dos distintos tipos de hepatite, foi viável determinar o tamanho mínimo da amostra (n) para cada proporção, empregando uma margem de erro de 2% ($e = 0,02$) e um intervalo de confiança de 95% ($z = 1,96$), mediante a aplicação da seguinte fórmula (COCHRAN, 1977):

$$n = \frac{z^2 p (1-p)}{e^2}$$

Foi determinado um tamanho mínimo de amostra de 2272 casos, representando aproximadamente 6% do total de casos registrados em 2019. Para atender aos objetivos deste estudo, o tamanho da amostra foi ajustado para 2280 pacientes, que serão incluídos de maneira sequencial nos centros participantes.

A distribuição do deste número total de atendimentos por região brasileira foi estabelecida conforme a proporção de casos contribuídos por cada região durante o ano mencionado anteriormente. Assim, esperou-se representar a

ocorrência de hepatites por região geográfica partindo de uma amostra consecutiva de atendimentos ao longo de outubro de 2019 a agosto de 2023.

A **Tabela 1** apresenta a distribuição proporcional dos casos de hepatites por região brasileira em 2019, que foi aplicada ao total de 2280 pacientes previstos para formar a amostra do estudo a ser coletada em cada centro participante. Com o intuito de atingir o objetivo final, cada região do Brasil estabeleceu uma meta de inclusão mensal, obtendo esse valor ao dividir o número total de amostras pela quantidade de meses restantes até a conclusão do estudo.

Tabela 1: Distribuição dos casos de hepatite e tamanho mínimo da amostra por região brasileira.

Região	Casos de Hepatite 2019	Proporção por Região	Tamanho Mínimo Desejável
Centro-Oeste	2099	0.055572	127
Nordeste	4004	0.106007	242
Norte	3801	0.100633	229
Sudeste	16 016	0.424029	967
Sul	11 851	0.313759	715
Total	37 771		2280

População alvo e plano amostral

Foram incluídos no estudo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, caracterizados como casos suspeitos de hepatite aguda, atendidos nos centros participantes. Em relação aos pacientes que não se encontravam em atendimento no centro referência pré-determinado pelo projeto, foi necessário encaminhá-los para os centros específicos mais próximos de sua localidade.

Os documentos necessários foram enviados aos centros participantes, juntamente com os kits para coleta do sangue.

Critérios de elegibilidade

O recrutamento dos pacientes foi conduzido baseado em três critérios de elegibilidade:

Sintomáticos ictéricos: pacientes que desenvolveram icterícia subitamente há menos de 30 dias, com ou sem sintomas como febre, mal-estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e acolia fecal. Na investigação laboratorial, o paciente apresentava um valor elevado de aminotransferases (maior que ou igual a 1,5 x o limite superior normal);

Sintomáticos anictéricos: pacientes sem icterícia, que apresentaram um ou mais sintomas como febre, mal-estar, náusea, vômitos, mialgia. Na investigação laboratorial, o paciente apresentava um valor elevado de aminotransferases (maior que ou igual a 1,5 x o limite superior normal);

Assintomáticos anictéricos: pacientes sem icterícia e sem sintomas que sugeriram hepatite aguda. Na investigação laboratorial, o paciente apresentava um valor elevado de aminotransferases (maior que ou igual a 1,5x o limite superior normal) ou tinha tido contato próximo com um caso previamente diagnosticado de aumento de transaminases.

Antes de iniciar a inclusão dos pacientes elegíveis, foi conduzido um treinamento inicial em todos os serviços de saúde participantes, com a presença de profissionais de saúde (material disponível nos anexos).

Variáveis analisadas

Os participantes forneceram respostas a um questionário estruturado para a análise de informações demográficas, epidemiológicas e clínicas (Anexo). Os dados foram reunidos por entrevistadores capacitados, que registraram as respostas digitalmente, utilizando a plataforma do sistema eletrônico REDCap (HARRIS *et al.*, 2009; 2019). A mesma plataforma foi utilizada para o controle do processo do estudo.

Coleta das amostras, identificação, armazenamento e transporte

A **figura 1** ilustra a logística do projeto. Após a inclusão do paciente, amostras de sangue venoso foram obtidas por meio de um sistema de coleta a vácuo e devidamente identificadas (nome completo e data de nascimento) com etiquetas sequenciais fornecidas pelo estudo.

Após a coleta, as amostras foram mantidas em temperatura ambiente (TA) por 30 minutos para retração do coágulo, em seguida foram submetidas a centrifugação para separação do soro e plasma (10 minutos a 4000 rpm) e armazenadas em um freezer a -20°C ou -80°C até serem transportadas por uma empresa especializada contratada pelo Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

As amostras acompanhadas dos documentos preenchidos foram transportadas ao Laboratório Clínico do HIAE para análise laboratorial. Houve comunicação em tempo real entre a equipe do HIAE e os centros, com o objetivo de otimizar a logística de envio das amostras.

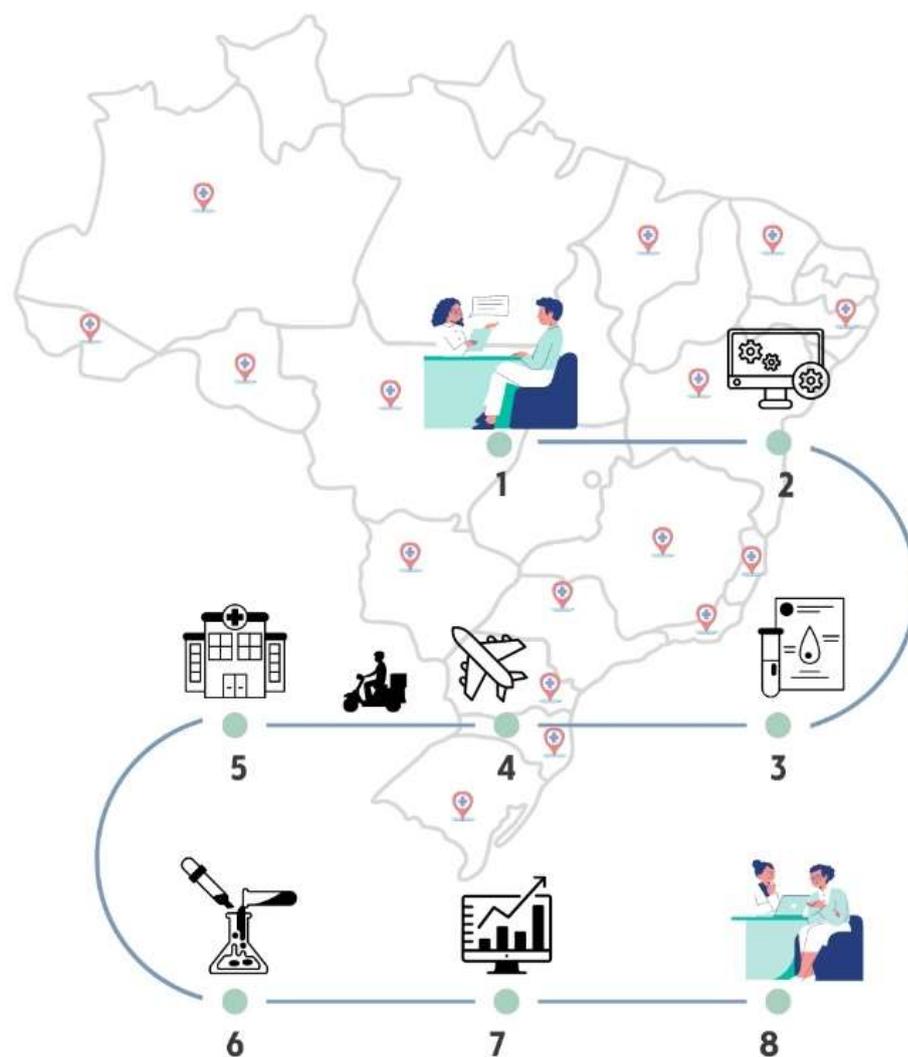


Figura 1: Figura esquemática representando a logística do estudo. **1)** Identificação de paciente com os critérios de elegibilidade pelo médico nas 31 instituições participantes; **2)** Coleta de dados pela equipe local, inclusão no sistema eletrônico REDCap e monitoramento em tempo real; **3)** Coleta do material biológico pela equipe local; **4)** Envio das amostras biológicas coletadas, dos TCLEs e formulários físicos para São Paulo; **5)** Recebimento do material biológico pela equipe do HIAE; **6)** Processamento dos exames bioquímicos, sorológicos e moleculares; **7)** Liberação dos resultados no sistema eletrônico e disponibilização para os centros participantes em tempo real; **8)** Agendamento de retorno com o paciente participante para dar início ao tratamento em diagnósticos positivos.

Aspectos éticos

Todos os pacientes elegíveis ao estudo foram sensibilizados pelo conhecimento da ocorrência da pesquisa. A inclusão no estudo se fez apenas após a manifestação de interesse em participar do estudo e assinatura do TCLE, ou por meio da coleta da impressão digital de pacientes acamados ou analfabetos. Na ocasião, quando indicado, a ficha de notificação do SINAN foi preenchida como habitualmente, sendo responsabilidade do centro participante (Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016). Os resultados dos testes laboratoriais foram entregues confidencialmente aos participantes em consultas de retorno agendadas pela instituição participante.

Procedimentos laboratoriais

O processamento das amostras coletadas ocorreu da seguinte forma: ao chegarem ao laboratório do HIAE em São Paulo, todas as amostras foram processadas de acordo com os padrões de biossegurança, seguindo a rotina habitual do laboratório. O protocolo do estudo englobou testes bioquímicos, sorológicos e moleculares, conforme demonstrados nas tabelas 2, 3 e 4.

Análise Bioquímica

As amostras foram submetidas a testes bioquímicos utilizando os testes comerciais descritos na **tabela 2**.

Tabela 2: Kits comerciais para testes bioquímicos utilizados nas amostras do estudo.

Exames	Testes Bioquímicos
GGT	Roche: GGT (γ -Glutamyltransferase ver.2 Standardized against IFCC / Szasz) - Ensaio colorimétrico enzimático
TGP	Roche: ALTL (Alanina Aminotransferase acc. to IFCC sem ativação por fosfato de piridoxal)
TGO	Roche: ASTL (Aspartato aminotransferase acc. IFCC sem ativação por fosfato de piridoxal)
FAL	Roche: ALKP (Alkaline Phosphatase) - Ensaio colorimétrico
BTF	Roche: BILT3 (Bilirubin Total Geração 3) - Método Diazo Colorimétrico.
BD e BI	Roche: BILD2 (Bilirubin Direct Geração 2) - Método Diazo.

Legenda: **GGT**- Gama Glutamil Transferase; **TGP** - Alanina aminotransferase; **TGO** - Aspartato aminotransferase; **FAL** - Fosfatase Alcalina; **BTF** – Bilirrubinas Totais; **BD** – Bilirrubina Direta; **BI** – Bilirrubina Indireta.

Análise Sorológica

Testes sorológicos foram realizados para o diagnóstico de arbovírus (febre amarela, dengue, zika, chikungunya), infecções virais (Herpes Simplex vírus 1 e 2 (HSV1, HSV2), vírus varicela zoster (VZV), citomegalovírus (CMV), vírus epstein barr (EBV), herpes vírus humano 6 e 7 (HHV6, HHV7), parvovírus B19, adenovírus, parechovírus, enterovírus), toxoplasmose, leptospirose, sífilis, hepatite auto-imune (anticorpos antinucleares - ANA, anticorpo anti - músculo fígado e rim (anti-LKM) e anticorpo anti - músculo liso (SMA). Os métodos para cada teste estão descritos na **tabela 3**.

Tabela 3: Kits comerciais para testes sorológicos utilizados nas amostras do estudo.

Exames	Testes imunológicos
Hepatite A	HAV Ab-IgM e IgG – Architect (Abbott), Quimioluminescência
Hepatite B	HBsAg Qualitative II - Architect (Abbott), Quimioluminescência Anti-HBc Total - Architect (Abbott), Quimioluminescência Anti-HBc IgM - Architect (Abbott), Quimioluminescência
Hepatite C	Anti-HCV - Architect (Abbott), Quimioluminescência
Hepatite D	HDV Ab, DIA-PRO, ELISA
Hepatite E	HEV IgG e HEV IgM -RecomWell HEV (Mikrogen GmbH), ELISA
HIV	HIV Ag/Ab Combo, Architect, Abbot
Febre amarela	Anti-Yellow Fever Virus IIFT IGG/ Anti-Yellow Fever Virus IIFT IGM (Euroimmun), Imunofluorescência Indireta
Dengue	Panbio Dengue IgG Indirect Elisa/ Panbio Dengue IgM Capture Elisa Panbio, Elisa
Chikungunya	Euroimmun IgM/IgG (Diagnóstico médico-laboratorial Brasil), Elisa
Zika	Euroimmun IgM/IgG (Diagnóstico médico-laboratorial Brasil), Elisa
Citomegalovírus	CMV IgM/ CMV IgG (Abbott), Quimioluminescência
Epstein-Baar	EBV VCA-M, EBV VCA-G e EBV EBNA-G (Abbott), Quimioluminescência
Toxoplasmose	Toxo IgG e Toxo IgM (Abbott), Quimioluminescência
Herpes I e II	Herpes simplex 1+2 Virclia IgG/IgM, Quimioluminescência
Parvovírus B19	LIAISON Biotrin Parvovirus IgG/IgM, Quimioluminescência
Vírus Varicella-Zoster	LIAISON® Control VZV IgG/IgM, Quimioluminescência
Leptospira	Enviado para laboratório externo

Continua _____

Sífilis – treponêmico	Syphilis (Abbott), Quimioluminescência. Kit: Imuno-CON-FTA-Abs (Wama Diagnóstica), Imunofluorescência indireta
Sífilis – não treponêmico	VDRL (Wama Diagnóstica), Floculação
Hepatite Auto-imune	Anti músculo-liso IgG, Elisa (Inova) e Imunofluorescência indireta (Aesku) Anti LKM IgG, Imunofluorescência indireta (Aesku) ANA, Imunofluorescência indireta (Inova e Bion)

Legenda: **CMV** – Citomegalovírus; **EBV** – Vírus Epstein-Barr; **ELISA** - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; **HAV** – Vírus da hepatite A; **HBsAg** - Antígeno de Superfície do Hepatite B; **HCV** - Vírus da Hepatite C; **HDV** - Vírus da Hepatite D; **HEV** - Vírus da Hepatite E; **HIV** - Vírus da Imunodeficiência Humana; **IgM** - Imunoglobulina M; **IgG** - Imunoglobulina G; **VDRL** - Venereal Disease Research Laboratory; **VZV** - Vírus Varicela Zoster, **LKM** – músculo, fígado e rim, ANA – fator anti-núcleo.

Em áreas endêmicas para malária, os centros participantes conduziram seus testes habituais para detecção de malária e enviaram os resultados à equipe do estudo. Independentemente dos resultados, os pacientes foram incluídos.

Análise Molecular

Testes moleculares também foram realizados para o diagnóstico de arbovírus (febre amarela, dengue, zika, chikungunya), infecções virais (herpes simplex vírus 1 e 2 (HSV1, HSV2), vírus varicela zoster (VZV), citomegalovírus (CMV), vírus epstein barr (EBV), herpes vírus humanos 6 e 7 (HHV6, HHV7), parvovírus B19, adenovírus, parechovírus, enterovírus), toxoplasmose, leptospirose e sífilis. Somente os casos de hepatite B positiva foram submetidos ao teste para hepatite D. Especificamente quando ácidos nucleicos dos vírus A-E das hepatites foram detectados, realizou-se o sequenciamento do material genético para caracterização de genótipos e subgenótipos. Essas sequências foram usadas para análises filogenéticas, juntamente com sequências públicas obtidas no repositório internacional de sequências biológicas GenBank no NCBI

e outras, de acordo com o agente infeccioso encontrado. Os métodos para cada teste estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4: Testes moleculares utilizados nas amostras do estudo.

Exames	Testes Moleculares
Hepatite A	RealStar® HAV RT-PCR Kit 1.0 Altona
Hepatite B	Carga viral utilizando o kit HBV CAP/CTM (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) v2.0, Roche Molecular Systems
Hepatite C	Carga viral utilizando o kit HCV CAP/CTM (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) v2.0, Roche Molecular Systems.
Hepatite D	RealStar® HDV RT-PCR Kit 1.0
Hepatite E	RealStar® HEV RT-PCR Kit 2.0
HIV	Carga viral utilizando o kit HIV CAP/CTM (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) v2.0, Roche Molecular Systems.
Genotipagem HAV	Detecção do RNA viral utilizando metodologia baseada na técnica de Nainan <i>et al.</i> (2006)
Genotipagem HBV	Estão sendo aplicados os protocolos descritos por Gomes-Gouvêa <i>et al.</i> , 2015
Genotipagem HCV	Estão sendo aplicados os protocolos descritos por Lisboa-Neto <i>et al.</i> , 2015; Malta F <i>et al.</i> , 2017; Noble <i>et al.</i> , 2017
Genotipagem HDV	O genótipo está sendo determinado pelo sequenciamento do fragmento do genoma do HDV obtido pela PCR diagnóstica descrita acima.
Genotipagem HEV	O genótipo está sendo determinado pelo sequenciamento do fragmento do genoma do HEV obtido pela PCR diagnóstica descrita acima.

Continua _____

Genotipagem HIV	O genótipo foi determinado pela técnica de metagenômica descrita abaixo.
Febre amarela	PCR em tempo real segundo Domingo <i>et al.</i> , 2012.
Dengue	Simplexa Dengue (Focus Diagnostics / Medivax), PCR em tempo real
Chikungunya	Tib molbiol (Roche), PCR em tempo real
Zika	PCR em tempo real segundo Lanciotti <i>et al.</i> , 2007
CMV	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real / Kit XGEN Master CMV/EBV (Mobius), PCR em tempo real
EBV	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real / Ou Kit XGEN Master CMV/EBV (Mobius), PCR em tempo real
Toxoplasmose	XGEN Master Toxo (Mobius), PCR em tempo real
Herpes I e II	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real
Parvovírus B19	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real
Herpesvírus 6 e 7	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real
Vírus Varicella-Zoster	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real
Parecovírus	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real
Enterovírus	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real
Adenovírus	Multiplex Neuro 9 (Mobius), PCR em tempo real

Sequenciamento Metagenômico (NGS)

Neste estudo, foi aplicada a abordagem de metagenômica viral e análises computacionais a todas as amostras que apresentavam volume suficiente, para obter sequências dos transcritos de RNA dos patógenos identificados nestas, permitindo assim sua detecção, bem como possibilitando análises filogenéticas para a caracterização dos clados e de propriedades biológicas desses agentes. Ademais, foi possível identificar relações filogenéticas entre os agentes identificados neste projeto, bem como com outras sequências destes agentes disponíveis nos bancos de dados internacionais.

O isolamento total de RNA das amostras de plasma foi realizado de acordo com o protocolo do fabricante (QIAamp Viral RNA - QIAGEN, Hilden, Alemanha). Em seguida, o RNA foi purificado e concentrado usando o kit RNA Clean & Concentrator (Zymo Research, Irvine, EUA), incluindo um tratamento com DNase I, seguido da remoção do RNA ribossômico humano usando o kit QIAseq Fast Select RNA Removal (QIAGEN). Por fim, as amostras foram submetidas à amplificação aleatória de cDNA seguindo a metodologia descrita por GRENINGER *et al.* (2015) com algumas modificações. O cDNA amplificado foi usado como entrada para a preparação de biblioteca mNGS com o kit Nextera XT™ DNA Sample Prep (Illumina, San Diego, CA). As bibliotecas resultantes foram quantificadas, misturadas em quantidades equimolares e submetidas a sequenciamento de 150 pares de bases (bp) de extremidades pareadas usando sistemas de sequenciamento Illumina NextSeq 550 (Illumina, San Diego, CA). A análise bioinformática dos dados de sequenciamento metagenômico foi realizada usando o Varsmetagen (<https://varsomics.com/en/varsmetagen/>), uma plataforma online que realiza controle de qualidade dos dados brutos, descontaminação humana, identificação de patógenos e confirmação por meio do mapeamento e cálculo de métricas de qualidade para genomas-alvo específicos.

Diagnóstico da etiologia do quadro de hepatite aguda e crônica

Para a definição de hepatite aguda e crônica por vírus hepatotrópicos foram considerados os critérios descritos abaixo:

Hepatite A

O diagnóstico de Hepatite A foi considerado a partir da detecção de anticorpos anti-HAV IgM e/ou do HAV – RNA em amostras de soro. Os imunoenaios têm capacidade de detectar os anticorpos em 5-10 dias de infecção. Estes mesmos anticorpos podem ser detectáveis em soro durante quatro a seis meses, quando então os títulos dos anticorpos começam a declinar. Enquanto houver viremia detectável para a hepatite A por meio do material genético do HAV no sangue ou fezes, considera-se diagnóstico de infecção aguda pelo vírus da hepatite A (BRASIL, 2018).

Os testes, anti-HAV total (IgM e IgG) ou o anti-HAV IgG permanecem reagentes durante toda a vida do paciente após infecção ou imunização. Estes ensaios são úteis para identificar os indivíduos em situação de risco não imunizados previamente (BRASIL, 2018).

Hepatite B

Quadro 1: Interpretação dos resultados sorológicos para hepatite B.

Condição de caso	HBsAg	Anti HBc Total	Anti HBc IgM	HBeAg	Anti Hbe	Anti HBs
Suscetível/sem contato prévio com HBV	-	-	-	-	-	-
Hepatite B Aguda	+	+	+	+/-	+/-	-
Hepatite B crônica	+	+	-	+/-	+/-	-
Hepatite B prévia	-	+	-	-	+/-	+ ^a
Imunizado por vacinação	-	-	-	-	-	+

Fonte: PCDT Hepatite B e Coinfecções, 2023

^aEm alguns casos de cura funcional de hepatite B, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos, não sendo necessária a vacinação

“**Hepatite B prévia**” foi preferido neste projeto ao invés de se usar o termo de “Hepatite B curada” pois consideramos que o HBV DNA pode permanecer para sempre no fígado e voltar a replicar quando houver imunossupressão.

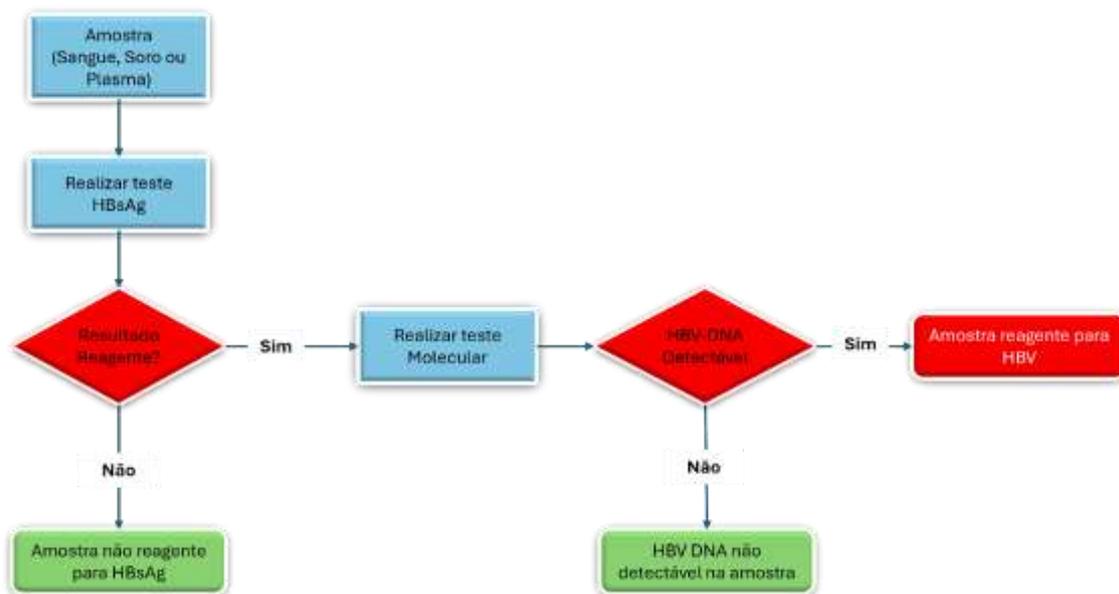


Figura 2: Investigação inicial da detecção pelo HBV utilizando TR HBsAg e teste molecular (HBV-DNA).

Fonte: DIAHV/SVS/MS

Hepatite C

A proposta deste projeto era de obter apenas uma amostra por paciente e recorrer aos dados de história do paciente preenchidos posteriormente para podermos diferenciar os casos agudos e crônicos, pois não podíamos garantir a coleta de duas amostras diferentes em tempo hábil que nos permitisse diferenciar os casos agudos e crônicos de hepatite C, dado que não existe um marcador sorológico específico para esta diferenciação. De qualquer forma, adotamos as definições do MS citadas abaixo:

Aguda: soroconversão recente (há menos de seis meses) e documentada do anti-HCV (anti-HCV não reagente no momento do primeiro atendimento com

conversão para anti-HCV reagente na segunda dosagem realizada com intervalo de 90 dias) ou anti-HCV não reagente e detecção do HCV-RNA por até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição, quando esta for conhecida em indivíduos com histórico de exposição potencial ao HCV (BRASIL, 2019).

Crônica: anti-HCV reagente por mais de seis meses com confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável por mais de seis meses. (BRASIL, 2019).

Hepatite D

Detecção de anti-HDV total e detecção de HDV-RNA (genoma viral circulante) no plasma pode definir o diagnóstico da hepatite D pela pesquisa de marcadores diretos. A diferenciação de coinfeção ou superinfecção pelo HDV ocorre por meio da presença do marcador de infecção aguda pelo HBV (anti-HBc IgM) (BRASIL, 2018). Este projeto tinha como objetivo pesquisar a infecção pelo HDV em qualquer caso que fosse positivo para marcadores de hepatite B, pois já foram descritos casos de hepatite delta crônica fora das regiões endêmicas e seria importante descobrir se casos agudos de hepatite delta também ocorriam.

Hepatite E

Detecção de anti-HEV IgM no soro e/ou detecção de HEV RNA (soro) foram usados para definição de infecção recente de Hepatite E. Na maioria dos pacientes, o RNA viral pode ser detectado a partir de duas semanas após o início da doença; em alguns casos, esta reatividade chega a se prolongar por 4 a 16 semanas (BRASIL, 2018).

Para detectar infecção prévia, os anticorpos anti-HEV IgG são detectados desde o início da infecção, havendo um pico entre 30 e 40 dias após a fase aguda da infecção, podendo persistir por um período de até 14 anos (BRASIL, 2018).

Outras hepatites infecciosas

Além dos 5 vírus hepatotrópicos, foram pesquisadas outras etiologias infecciosas que, segundo a literatura fazem parte do diagnóstico diferencial das hepatites virais agudas (LANERAS, 2021). Desta forma, considerando os dados epidemiológicos de nosso país, optamos por realizar em paralelo a pesquisa de agentes etiológicos demonstrados nas **tabelas 3 e 4**.

No caso de existir uma outra etiologia provável identificada pelos médicos assistentes nos diferentes locais de atendimento, estes podiam nos solicitar outros exames, além dos apresentados nas tabelas, por exemplo, a pesquisa de leptospirose e de rickettsioses por testes imunológicos e moleculares.

Hepatites Não Infecciosas

Para identificar casos possíveis de outras hepatites não virais, consideramos três etiologias principais para aqueles casos que não se aplicavam aos diagnósticos microbiológicos mencionados acima.

A primeira etiologia considerada foram as hepatites auto-imunes, e para a investigação diagnóstica foram dosados os marcadores Anti- LKMSMA e Anti-actina (YADAV, 2023). Paralelamente, foi avaliado nos questionários de desfechos a existência de dados secundários extraídos de prontuários pelo centro participante que indicassem exames complementares confirmatórios de hepatites auto-imunes.

Na ausência de marcadores ou histórico para hepatites auto-imunes relatados nos prontuários, os casos ainda poderiam ser classificados como suspeitos de hepatite alcoólica ou hepatite medicamentosa, baseados nas informações obtidas no questionário de inclusão e de desfecho.

Questionário com dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais

Durante os atendimentos nas unidades de saúde, foram registrados em formulário eletrônico (REDCap) 125 campos com dados cadastrais dos

pacientes e informações sobre sinais, sintomas, características e hábitos comportamentais, sendo alguns destes campos abertos para comentários em texto livre. Foram acrescentados ao formulário 168 campos com resultados e interpretações das análises laboratoriais, e a seguir mais 102 campos para registro de análises laboratoriais complementares. Foram adicionados também mais 169 campos para registro de informações junto às unidades de atendimento para confirmação de dados clínicos e diagnósticos de prontuário.

Definição das etiologias dos casos estudados

De posse de todos os dados disponibilizados na plataforma REDCap, a equipe médica dos diferentes centros, junto de outros profissionais de saúde e da equipe HIAE, preenchem um relatório de desfecho, e, sempre que possível, forneciam o diagnóstico etiológico final para cada caso. Esta análise finalizava a definição diagnóstica de casos agudos, casos crônicos com exacerbações da mesma etiologia ou casos crônicos com coinfeções agudas de outras etiologias.

Análise estatística

A partir do conjunto de dados coletados de cada paciente, foram obtidas as variáveis de interesse para a análise estatística, sendo que alguns dados foram utilizados diretamente como variáveis sem modificação, e outra parte destes dados foi transformada em números ou categorizada de modo a permitir a aplicação das técnicas estatísticas descritas a seguir.

Variáveis quantitativas contínuas foram comparadas pela média entre grupos utilizando-se técnica paramétricas, a saber, teste t de Student, com a correção de Welch em caso de não haver homoscedasticidade.

Para as variáveis quantitativas discretas, verificou-se inicialmente se os dados tinham distribuição gaussiana (normal). Em caso afirmativo, utilizou-se a comparação de médias entre grupos pelo teste t de Student, aplicando a correção de Welch se a homoscedasticidade não era atestada. No caso de os

dados não terem distribuição normal, utilizou-se teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação de posições (*ranks*) entre grupos independentes.

Para as variáveis qualitativas ordinais, foi verificado se havia diferença entre posições (*ranks*) de grupos independentes pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Variáveis qualitativas nominais foram colocadas em tabelas de contingência e a associação entre elas foi verificada pelo teste de X^2 (qui-quadrado) com a correção para continuidade de Yates (tabelas 2x2) ou pelo Teste Exato de Fisher quando indicado. Complementarmente foi calculada a Razão de Chances (*Odds Ratio* – OR) nos casos em que houve interesse de verificar se a variável representava fator de risco para determinada infecção.

Variáveis que apresentaram valor de p menor que 0,2 na comparação de grupo de pacientes com determinada hepatite aguda e grupo sem a doença foram candidatas a compor análise de regressão logística binomial.

O nível de significância adotado é de 5% ($\alpha = 0,05$).

Cálculo do Poder do Estudo

Considerando como desfecho primário deste estudo verificar se a frequência de novos casos de hepatites virais causadas pelos vírus hepatotrópicos mais frequentes (HAV, HBV e HCV) está associada com as diferentes regiões do Brasil, o Poder do Estudo obtido foi estimado a partir da tabela de contingência “Região Brasileira x Número de Casos Agudos das Hepatites A, B e C” pelo teste de Qui-quadrado (χ^2), utilizando-se o software G*Power, com 8 graus de liberdade, aplicando-se o valor de p obtido no teste χ^2

e o tamanho do efeito w de Cohen pela fórmula: $w = \sqrt{\frac{c^2}{N}}$

Resultados e Discussão



Resultados E Discussão

Este projeto foi proposto para suprir uma falta de conhecimento que tínhamos sobre o cenário epidemiológico das hepatites virais agudas nas diferentes regiões do Brasil durante 2018-2023. Alguns trabalhos já haviam sido realizados no país, mas nenhum deles com a extensão deste, envolvendo suas cinco regiões geográficas e contando com a colaboração dos diferentes níveis de atendimento destes casos, em especial em nível público. O Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância de Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (Dathi/SVSA/MS) organizou conjuntamente com a equipe do Projeto de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Hospital Israelita Albert Einstein constituída por médicos patologistas clínicos, epidemiologistas e de família e comunidade; monitores de pesquisa; laboratoristas e equipe administrativa. Esta interação foi fundamental para que construíssemos conjuntamente um amplo projeto através de contatos com as Secretarias Estaduais e Municipais da Saúde, mediados pelos Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems).

Distribuição geográfica da amostra total

No presente estudo, contou-se com a participação de um total de 1.752 pacientes, dos quais 1.727 (98,57%) apresentaram amostras válidas de acordo com os protocolos estabelecidos. Os pacientes foram recrutados a partir de 31 centros de referência, distribuídos em 16 estados que compreendem as cinco regiões do Brasil, conforme mostra a **figura 3**. A razão pela qual não conseguimos atingir o tamanho da amostra inicial do estudo (2.280) foi porque a pandemia COVID-19 ocorreu durante a pesquisa, o que provocou mudanças drásticas na rede de saúde e no cotidiano da população brasileira.



Figura 3: Distribuição geográfica das cidades envolvidas no estudo nas cinco regiões brasileiras.

Cálculo do Poder do Estudo Obtido

A partir do diagnóstico laboratorial de hepatites agudas causadas pelos vírus HAV, HBV e HCV, obteve-se a seguinte tabela de contingência do número de casos agudos por Região Brasileira:

Tabela 5: Distribuição da estimativa de poder do estudo para o desfecho Hepatites Agudas A, B e C distribuídas por Região do Brasil.

Região	Nº de Casos HAV	Nº de Casos HBV	Nº de Casos HCV	Total
Centro-Oeste	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0 (0,0%)	4
Nordeste	1 (5,9%)	13 (76,5%)	3 (17,7%)	17
Norte	1 (6,7%)	9 (60,0%)	5 (33,3%)	15
Sudeste	67 (47,2%)	20 (14,1%)	55 (38,7%)	142
Sul	38 (71,7%)	14 (26,4%)	1 (1,9%)	53

Qui-quadrado (χ^2) = **74.96**, Graus de Liberdade (DF) = **8**, **$p < 0.001$**

Observa-se uma diferença significativa entre as 5 regiões brasileiras quanto à proporção de novos casos das 3 causas de hepatites virais mais frequentes ($p < 0.001$).

Utilizando-se o software G*Power, com os parâmetros obtidos do teste de Qui-quadrado (χ^2) apresentado acima, estima-se o Poder do Estudo como mostrado a seguir:

χ^2 tests - Goodness-of-fit tests: Contingency tables

Analysis: Post hoc: Compute achieved power

Input: Effect size $w = 0.57$

$P = < 0.001$

sample size = 231

Df = 8

Power ($1-\beta$ err prob) = **> 0.9857**

Portanto, o **Poder do Estudo** estimado para este desfecho do estudo é **maior que 98,6%**.

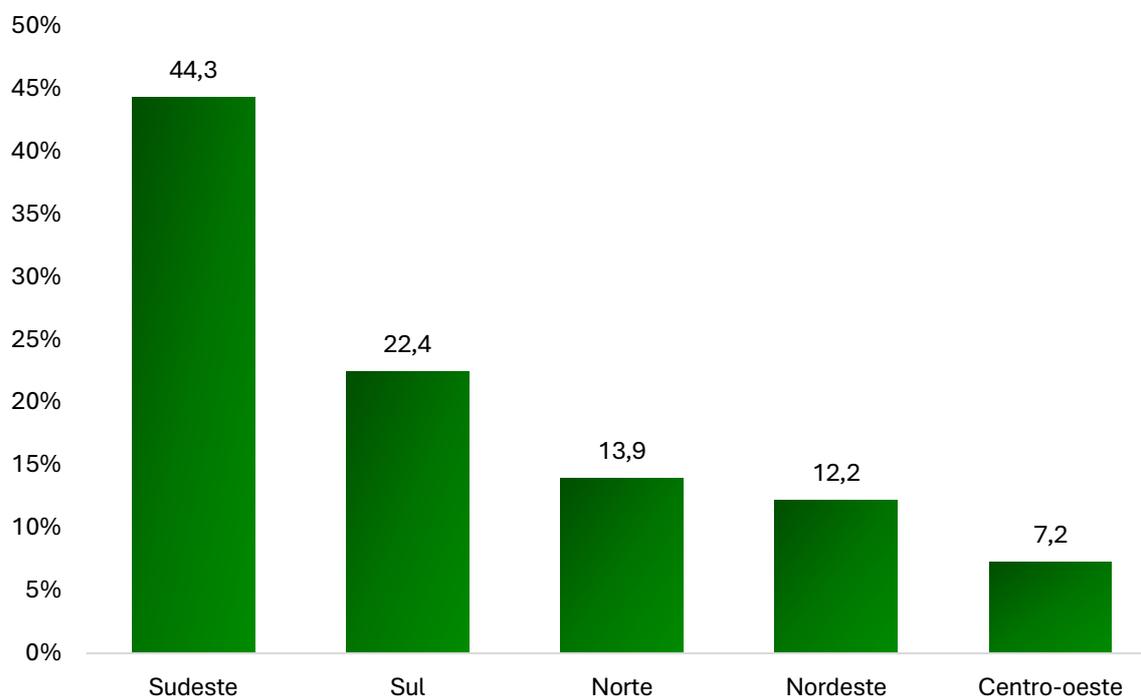
A **tabela 6** ilustra a distribuição das amostras, considerando o estado dos centros participantes do estudo. O estado de São Paulo detém a maior concentração de pacientes incluídos (n=602; 34,85%), seguido por Rio Grande do Sul (n=257; 14,90%) e Rio de Janeiro (n=125; 7,25%). Por outro lado, estados como Minas Gerais e Acre incluíram um baixo número de pacientes cada um, representados com menos de 1,0% do total de 1.727.

Tabela 6: Distribuição geográfica da frequência da amostra total das inclusões por estado.

Estado	Nº de Amostras	%
Acre	16	0,9%
Amazonas	104	6,0%
Bahia	81	4,7%
Ceará	22	1,3%
Espírito Santo	31	1,8%
Maranhão	86	5,0%
Mato Grosso	22	1,3%
Mato Grosso do Sul	103	5,9%
Minas Gerais	7	0,4%
Paraná	21	1,2%
Pernambuco	21	1,2%
Rio Grande do Sul	257	14,9%
Rio de Janeiro	125	7,2%
Rondônia	120	6,9%
Santa Catarina	109	6,3%
São Paulo	602	34,8%
Total	1.727	100,0%

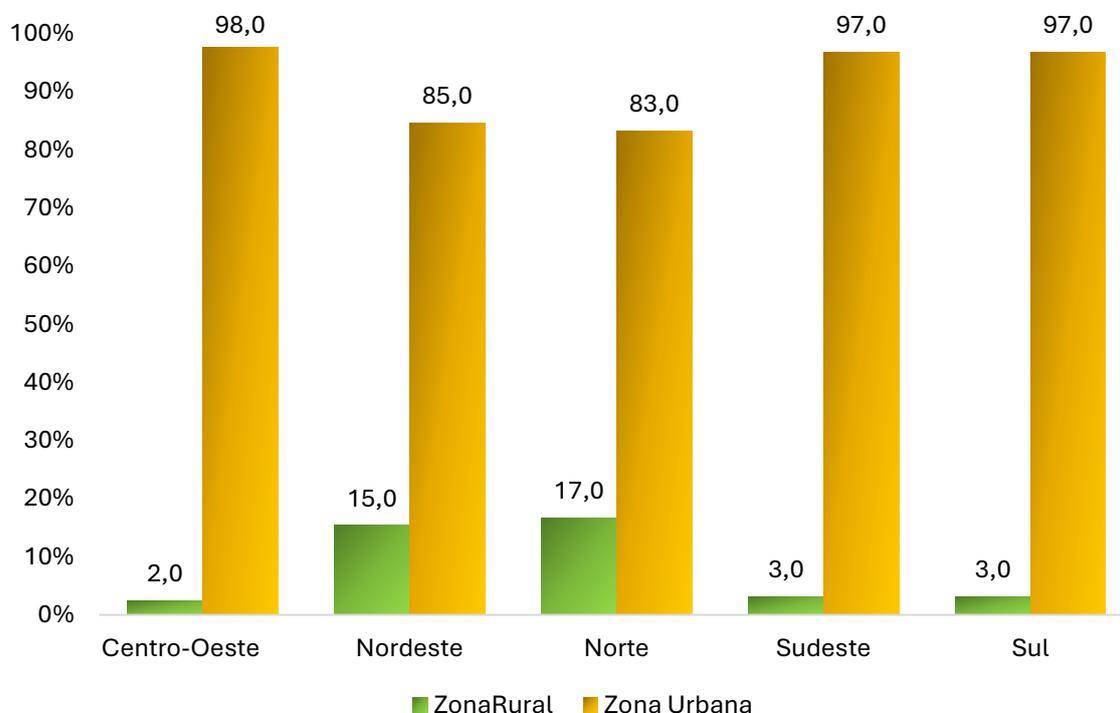
A distribuição regional das 1.727 amostras coletadas está apresentada no **gráfico 1**. Como previsto pelo cálculo amostral, a maior parte das amostras são da região Sudeste (n=765; 44,3%) seguidas das regiões Sul (n=387; 22,4%), Norte (n=240; 13,9%), Nordeste (n=210; 12,1%) e Centro-Oeste (n=125; 7,2%).

Gráfico 1: Distribuição do número de inclusões da amostra total por região.



O **gráfico 2** mostra uma diferença da porcentagem de indivíduos amostrados em zona rural entre as regiões. A zona rural concentrou maior número de recrutados nas regiões Norte (17%) e Nordeste (15%) em comparação com as demais regiões ($p < 0,001$). As regiões norte e nordeste do Brasil são as duas regiões onde a porcentagem de população rural é maior do que nas outras três regiões (ibge.gov.br).

Gráfico 2: Associação entre a residência na zona rural e zona urbana da amostra total ($p < 0,001$).

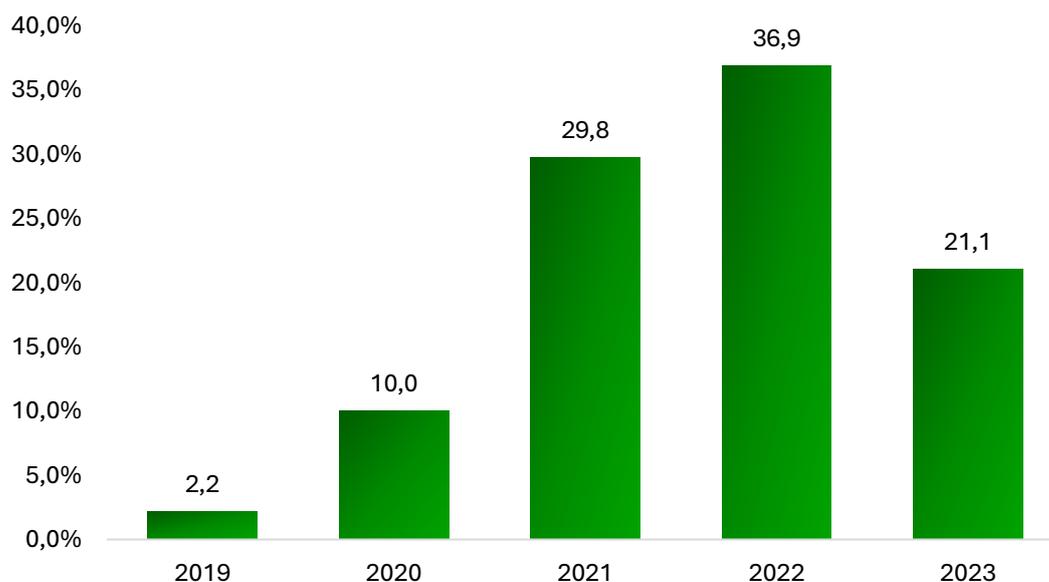


Distribuição temporal das inclusões de amostras

A distribuição das inclusões de pacientes em cada ano do estudo é demonstrada no **gráfico 3**. A maioria se concentrou nos anos de 2022 ($n=638$; 36,94%) e 2021 ($n=515$; 29,82%), totalizando mais de 66% das amostras. Os anos de 2020 e 2023 contribuíram com uma margem menor, sendo 9,96% ($n=172$;) e 21,08% ($n=364$;) respectivamente. O menor número de inclusões ocorreu no ano de início do projeto, 2019, com 38 pacientes (2,20%) entre outubro e dezembro. A redução significativa de inclusões no ano de 2020 ocorreu devido à priorização da resposta à pandemia da Covid-19. Nesse período houve uma alocação extensiva de recursos em diversos aspectos voltados para a pandemia, o que impactou diretamente o setor da saúde. Campanhas e atividades de detecção de diversas condições de saúde foram interrompidas, e tratamentos para doenças já recorrentes, como as doenças crônicas não

transmissíveis (DCNT) e as doenças transmissíveis, foram parciais ou totalmente suspensos (BRASIL, 2020b).

Gráfico 3: Análise da distribuição da amostra total por ano.



Análise dos perfis sociodemográficos e clínicos da amostra total

Os participantes, em sua maioria, eram do sexo masculino (n=994; 57,6%) e heterossexuais (n=1.402; 85,1%).

No que tange à identidade de gênero, a maioria identificou-se como homem cis (n=947; 54,8%). Quanto à autodeclaração racial, das 1.204 amostras que responderam essa pergunta, mais da metade identificou-se como branca (n=709; 58,9%), seguida pelas categorias parda (n=353; 29,3%), preta (n=127; 10,5%) e amarela (n=15; 1,2%). No que concerne ao estado conjugal de 1.695 casos, pouco menos da metade (n=725; 42,8%) dos participantes afirmou estar solteiro. Menos de 10% dos participantes informou residir em zona rural (n=124; 7,2%), sendo a grande maioria (n=1.600; 92,8%) residente em zona urbana. Aproximadamente 10% dos participantes (n=159/1700; 9,4%) estavam

envolvidos em ocupações que envolvem contato direto com fluidos corporais ou sangue. Todos os dados estão descritos na **tabela 7**.

Tabela 7: Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias sociodemográficas da amostra total do estudo.

	Nº de amostras coletadas	%
Sexo		
Feminino	733	42,4%
Masculino	994	57,6%
Total	1.727	100,0%
Identidade de Gênero		
Homem cis	947	54,8%
Homem trans	1	0,1%
Ignorado	47	2,7%
Mulher cis	707	40,9%
Mulher trans	9	0,5%
Não binário	4	0,2%
Não se aplica	12	0,7%
Total	1.727	100,0%
Orientação Sexual		
Bissexual	26	1,6%
Heterossexual	1.402	85,1%
Homossexual	215	13,0%
Outros	5	0,3%
Dados Ausentes	79	*
Total	1.727	100,0%
Raça/Cor		

Continua _____

_____continuação

Amarela	15	1,2%
Branca	709	58,90%
Parda	353	29,3%
Preta	127	10,50%
Dados Ausentes	523	*
Total	1.727	100,0%

Estado Civil

Casado	629	37,1%
Divorciado	88	5,2%
Separado	27	1,6%
Solteiro	725	42,8%
União Estável	157	9,3%
Viúvo	69	4,1%
Dados Ausentes	32	*
Total	1.727	100,0%

Zoneamento

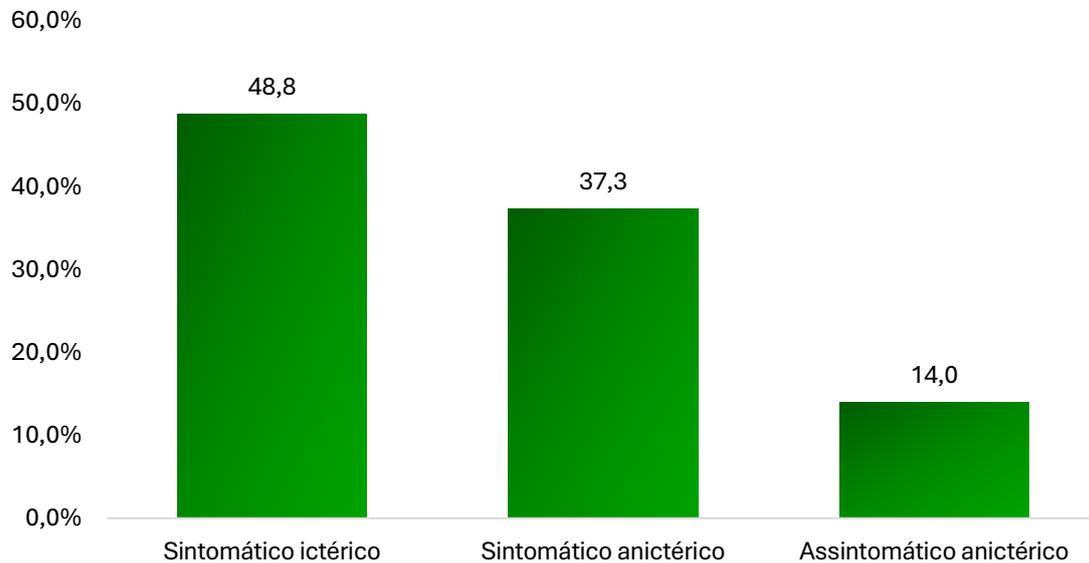
Zona rural	124	7,2%
Zona urbana	1.600	92,8%
Dados Ausentes	3	*
Total	1.727	100,0%

Trabalha em ocupações que têm contato direto com fluidos corporais ou sangue

Não	1541	90,6%
Sim	159	9,4%
Dados Ausentes	27	*
Total	1.727	100,0%

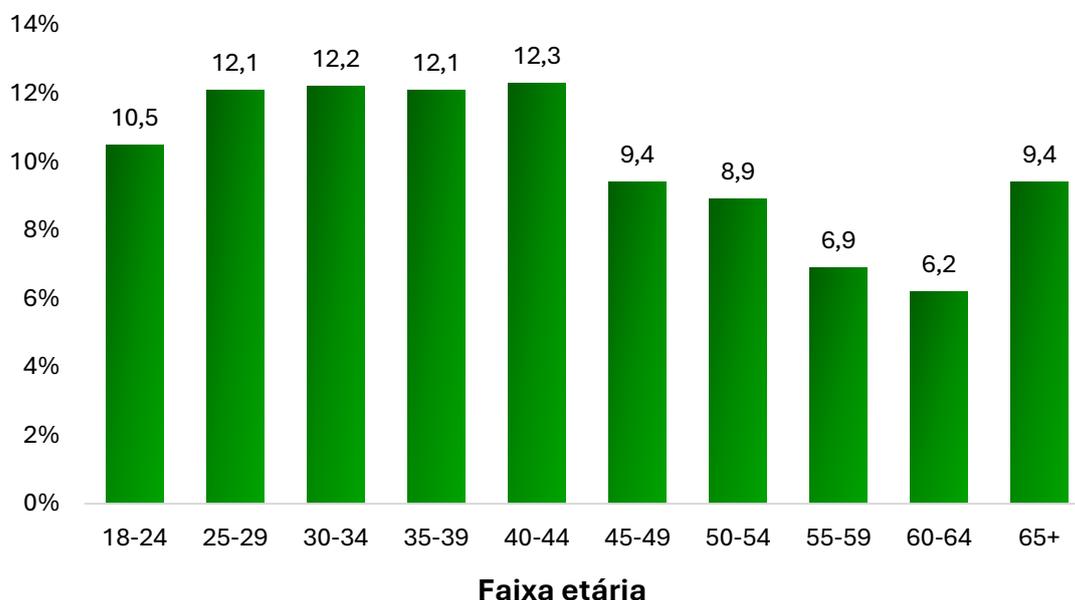
Em respeito aos critérios de inclusão, o gráfico 4 mostra que em um total de 1.727 participantes, pouco menos da metade apresentou sintomas incluindo icterícia (n=842; 48,8%), seguidos pelos sintomáticos anictéricos (n=643; 37,3%), e, por fim, os participantes assintomáticos anictéricos (n=241; 14,0%).

Gráfico 4: Percentual dos critérios de inclusão da amostra total no estudo.



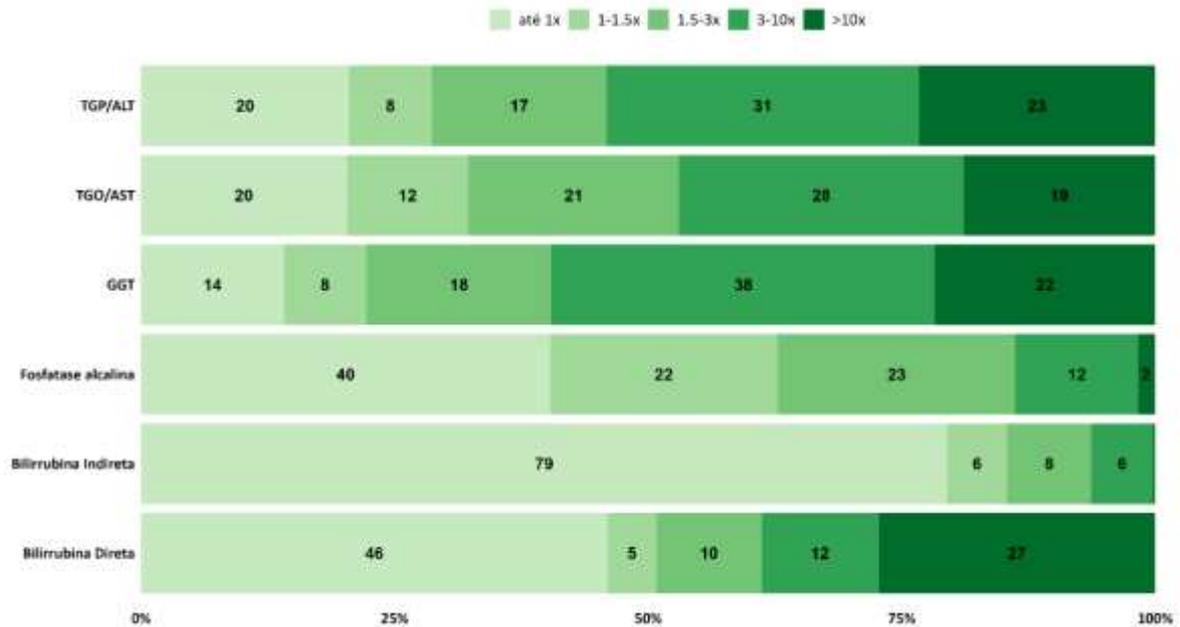
O **gráfico 5** mostra que os grupos etários compreendidos entre as faixas de 25-29, 30-34, 35-39 e 40-44 anos exibiram uma distribuição homogênea no estudo, com aproximadamente 12% para cada uma dessas faixas etárias. Foi observado uma diminuição desses percentuais para as faixas etárias subsequentes, especificamente entre 45-49, 50-54, 55-59 e 60-64 anos, seguida de um aumento para 9,4% na faixa etária superior a 65 anos, que incluiu pacientes com até mais de 90 anos. O percentual uniforme de pacientes com suspeita de hepatite entre as faixas etárias intermediárias inclusas em nosso estudo corrobora com estudos que afirmam que alguns tipos de hepatites afetam pessoas de todas as idades, mas apresenta um pico de incidência entre os 20 e 39 anos de idade e maior taxa de prevalência entre as idades de 30 a 49 anos (WANG, 2007).

Gráfico 5: Percentual de respostas válidas para faixa etária da amostra total do estudo.



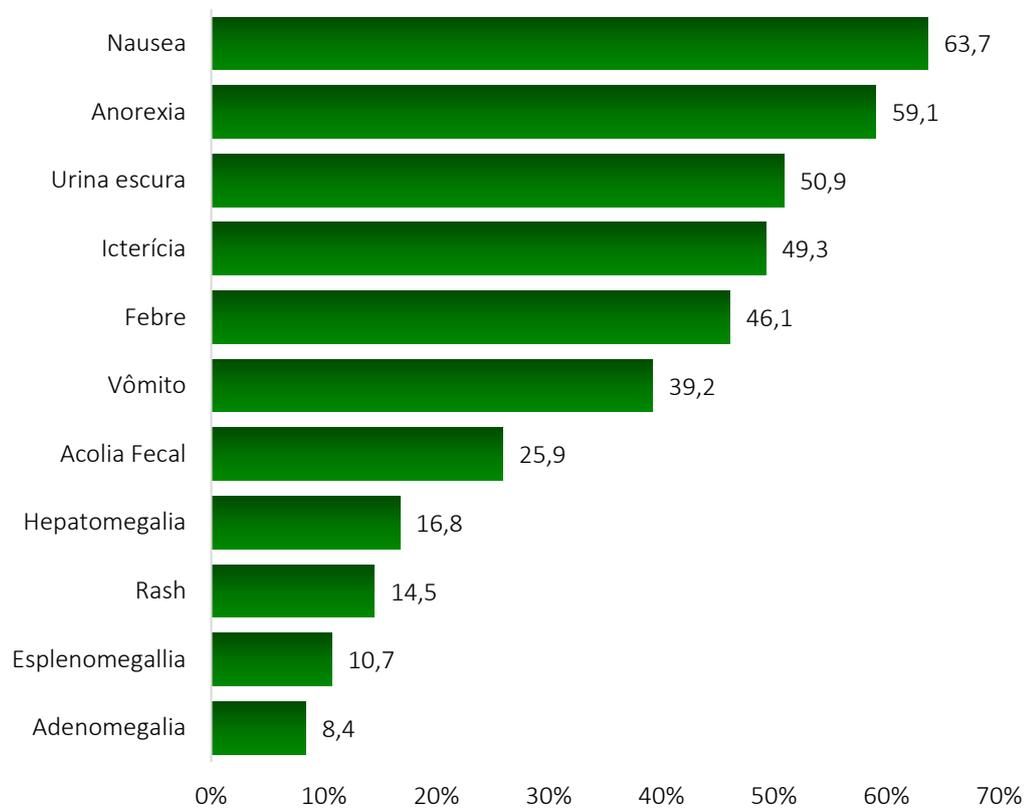
Como esperado, foram identificadas alterações nas enzimas hepáticas, conforme ilustrado no **gráfico 6**. Observou-se um aumento nos níveis das transaminases ALT e AST. A maioria desses casos apresentou níveis elevados, principalmente entre 3 e 10 vezes acima dos valores normais. É descrito na literatura que na fase aguda de infecção hepática, as aminotransferases podem elevar-se dez à quarenta vezes acima do limite superior da normalidade. Além disso, é possível detectar o aumento das enzimas antes do início dos sintomas da doença (BRASIL 2015; MOTTA, 2009). A análise da atividade das enzimas hepáticas ALT, AST e GGT é frequentemente utilizada na avaliação e monitoramento de pacientes com doença hepática. Níveis alterados de atividade destas enzimas podem refletir lesão nos hepatócitos, esteatose e/ou estresse oxidativo, mesmo em pacientes assintomáticos (SOOKOIAN *et al.*, 2015; VAN BEEK *et al.*, 2013 VERSLYPE, 2004). O discreto aumento da enzima FA na maioria de nossos pacientes confirma que essa enzima é pouco alterada nas hepatites virais (BENSABATH *et al.*, 1997).

Gráfico 6: Distribuição da alteração dos exames bioquímicos das amostras em relação ao número de vezes do valor normal de referência de cada teste.



Quanto aos sinais e sintomas gerais indicativos de hepatite, destaca-se a náusea referida pela maioria dos participantes (n=1.099; 64%). Outros sintomas comuns foram: alterações urinárias (colúria) (n=877; 51%), anorexia (n=1.019; 59%), estado febril (n=795; 46%) e icterícia (n=850; 49%). Outros sintomas tiveram uma frequência menor que 45% e todos estão descritos no **gráfico 7**. Nossos achados corroboram os estudos de GOMES *et al.*, em 2012 e DAVIS, em 1999, os quais afirmam que, na fase inicial da infecção, os pacientes geralmente apresentam uma variedade de sinais e sintomas inespecíficos que antecedem o aparecimento da icterícia.

Gráfico 7: Percentual de respostas válidas na categoria sintomas na amostra total do estudo.



Os **gráficos 8 e 9** apresentam os resultados referentes às diversas categorias relacionadas ao histórico de exposição.

Gráfico 8: Percentual de respostas válidas na categoria histórico de exposição da amostra total do estudo.

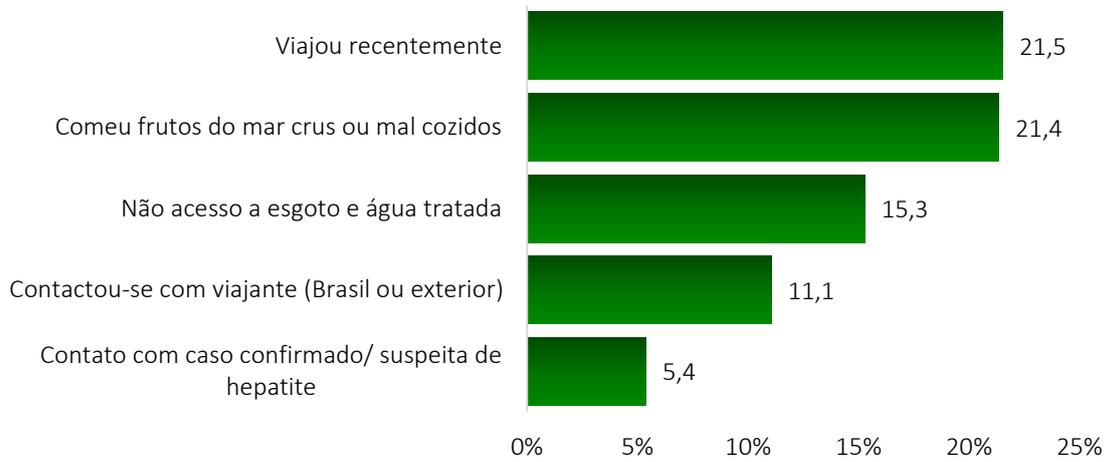
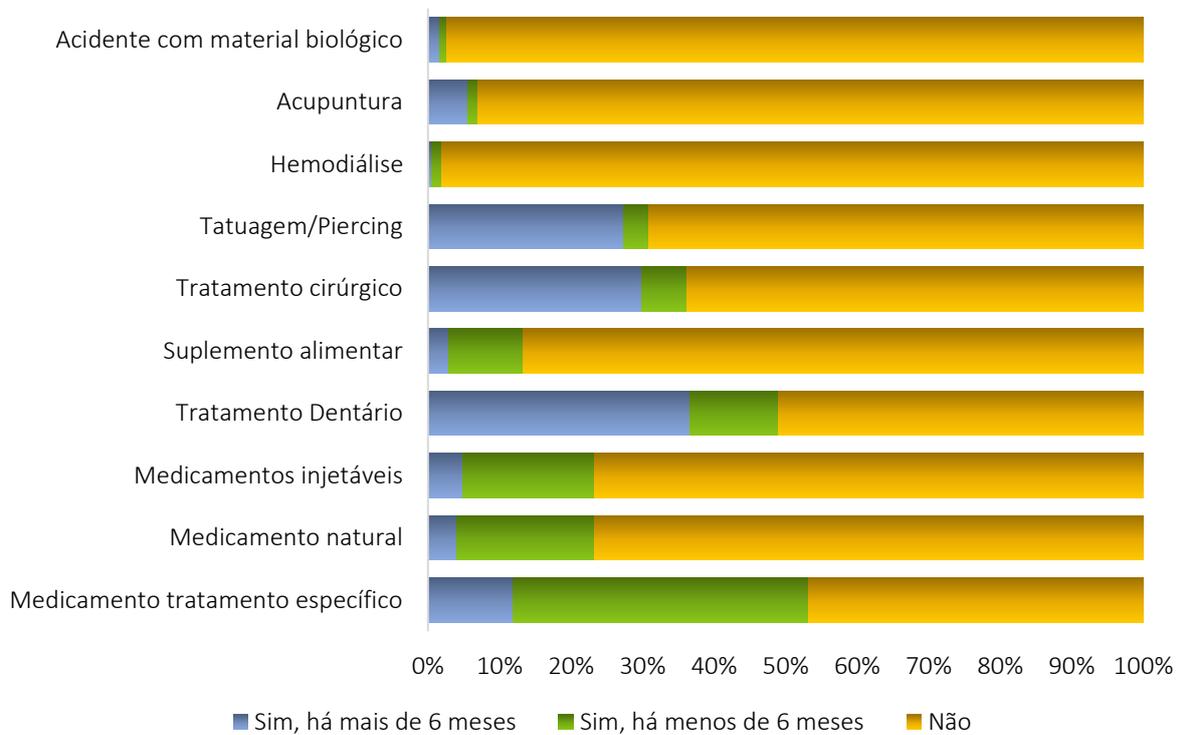


Gráfico 9: Percentual de respostas válidas na categoria complemento do Histórico de exposição da amostra total do estudo.



Casos de hepatites na amostra total

Vírus hepatotrópicos

Dentre os pacientes incluídos, tivemos 255 casos de hepatites agudas causadas por vírus hepatotrópicos (15% das amostras). A análise apresentada na **tabela 8** demonstra que o HAV foi o mais frequente na população estudada, representando 6,3% (n=108) do total de casos. Subsequentemente, o HCV foi identificado em 3,7% (n=64) dos casos, seguido pelo HBV, que apresentou uma frequência de 3,4% (n=59). Os vírus HDV e HEV, por sua vez, foram menos frequentes, sendo identificados em 0,8% (n=13) dos casos cada um.

Tabela 8: Percentual de casos de hepatites agudas por vírus hepatotrópicos na amostra total do estudo.

Vírus Hepatotrópicos	Nº de Amostras	%
HAV	108	6,3%
HBV	59	3,4%
HCV	64	3,7%
HDV	13	0,8%
HEV	13	0,8%
Total	257	15%

Os resultados evidenciaram uma distribuição heterogênea das hepatites agudas virais nas distintas regiões do Brasil. A hepatite A exibe uma incidência mais significativa na região Sudeste. Dentre os casos de hepatite viral aguda identificados nessa região, o vírus da hepatite A foi responsável por 62% (n=67)

deles (**gráfico 10**). Esse achado corrobora com outros estudos realizados no Brasil. Apesar da redução nas infecções por HAV na última década no país, foi observado um aumento no número de casos notificados de HAV de 2017 a 2019 entre adultos jovens, principalmente nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro (BRASIL, 2018; BRASIL, 2019), com a transmissão sexual sendo a via mais provável (SOUTO, 2019; BRASIL, 2019). Embora a contaminação através de água e alimentos contaminados seja a forma mais comum de transmissão da hepatite A, estudos recentes mostram vários surtos associados à transmissão sexual em populações de HSH, relatados desde 2016 pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (XIMENES *et al.*, 2014; STENE, 2007; SÃO PAULO, 2017). Uma análise dos casos notificados de Hepatite A na cidade de São Paulo entre 2016 e 2019 destacou um surto específico entre 2017 e 2018, com predominância de casos entre homens, com idades entre 18 e 39 anos, principalmente afetando aqueles que se identificaram como HSH (São Paulo, 2019).

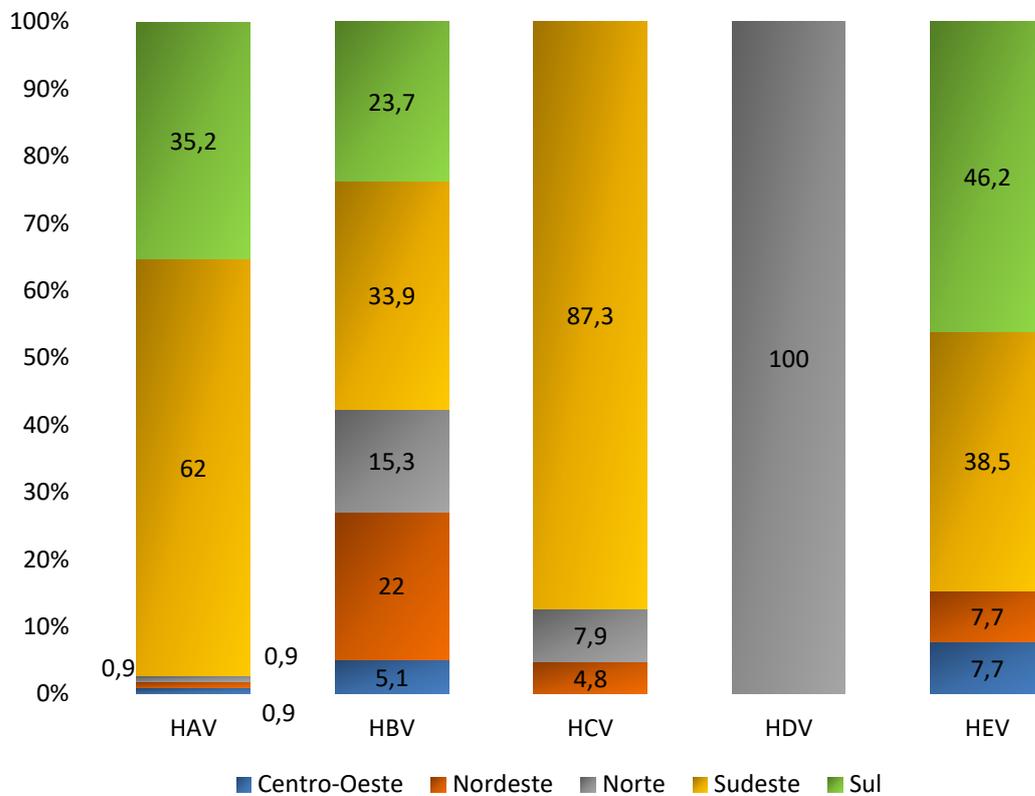
As Hepatites B e E agudas, foram encontradas em todas as regiões do país, com frequências variando entre 5,1 e 33,9% para HBV e de 7,7 a 46,2% para HEV (**gráfico 10**). No que tange aos resultados encontrados para o HBV, estão alinhados com o estudo de Silva *et al.* (2023), que mostra que dos 79.229 casos de hepatite B registrados no Brasil entre 2014 e 2018, houve 25.767 casos na região Sul, 24.560 na região Sudeste, 13.157 na região Norte, 8.900 na região Nordeste e 6.845 no Centro-Oeste. No que diz respeito ao HEV, embora sua distribuição também tenha demonstrado variação geográfica no presente estudo, sua prevalência foi baixa, o que está em consonância com outros relatos brasileiros (FOCACCIA, 1995; PANG, 1995; PARANÁ, 1997; TRINTA, 2001, ASSIS, 2001).

A hepatite C aguda exibe uma frequência significativa na região Sudeste (**gráfico 10**), com 87,3% dos casos positivos, o que confirma também entre as hepatites agudas uma incidência elevada dessa infecção nessa região quando comparada com as demais regiões. De acordo com o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais no Brasil, de 2000 a 2022, foram diagnosticados no país 298.738 casos confirmados de hepatite C, dos quais 58,3% ocorreram na região Sudeste (BRASIL, 2023a). No estudo de SANTOS & PEREIRA (2021), ao

examinarem a situação epidemiológica das infecções por hepatites B e C no Brasil entre 2000 e 2016, também encontraram uma taxa de detecção significativa de hepatite C na Região Sudeste. Da mesma forma, CERUTTI *et al.* (2014), ao analisarem os casos notificados de hepatite C no Brasil entre 2009 e 2012, constataram que 53,71% dos casos estavam concentrados na região Sudeste.

Em relação ao vírus delta, casos agudos foram exclusivamente identificados na região Norte, abarcando a totalidade dos casos (100,0%, n=13) **(gráfico 10)**. Essa detecção na região Norte do Brasil se alinha com estudos anteriores que observaram a presença do HDV em áreas do Norte do país, juntamente com sua alta prevalência em portadores da hepatite B. Esses achados levantam preocupações sobre o controle endêmico da doença nessa região (VIANA, 2005; NUNES, 2021; FERREIRA, 2020; BRAGA, 2012). Um estudo conduzido por LAGO *et al.* (2018) destacou que a distribuição do anti-Delta variou consideravelmente entre as diferentes regiões do Brasil. Entre os 12 estados analisados, a maior prevalência foi identificada em dois estados: Amazonas e Acre, ambos localizados na porção oeste da região amazônica, com mais de 60% dos casos positivos concentrados nesses locais. Apesar da baixa prevalência do HDV em áreas não endêmicas, essa infecção continua sendo uma preocupação significativa nos estados do Acre, Amazonas e Rondônia, no norte do país. Mais estudos incluindo outros estados da Amazônia Legal são necessários para determinar a extensão da hepatite Delta também em populações ribeirinhas, quilombolas e indígenas dos estados de Roraima, Amapá, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão.

Gráfico 10: Distribuição regional dos casos de hepatites agudas por vírus hepatotrópicos do estudo.



Hepatite A aguda

Os dados da **tabela 9** mostram a distribuição regional das inclusões e a prevalência de casos de Hepatite A por região. A região Sul se destacou com a maior frequência de casos de Hepatite A na população incluída, totalizando 9,8% (n=38). Já na região Sudeste, foram identificados 8,7% (n=67) de casos positivos para o HAV. Por outro lado, o Norte, Centro-oeste e Nordeste tiveram apenas uma amostra positiva cada, com frequências de 0,4%, 0,8% e 0,5%, respectivamente. Considerando todas as regiões, o total de amostras analisadas resultou em uma prevalência geral de 6,3% (n=108). Esses dados sublinham discrepâncias na distribuição geográfica dos casos de Hepatite A, com uma incidência mais significativa observada no Sudeste e Sul do Brasil na população acima de 18 anos de idade.

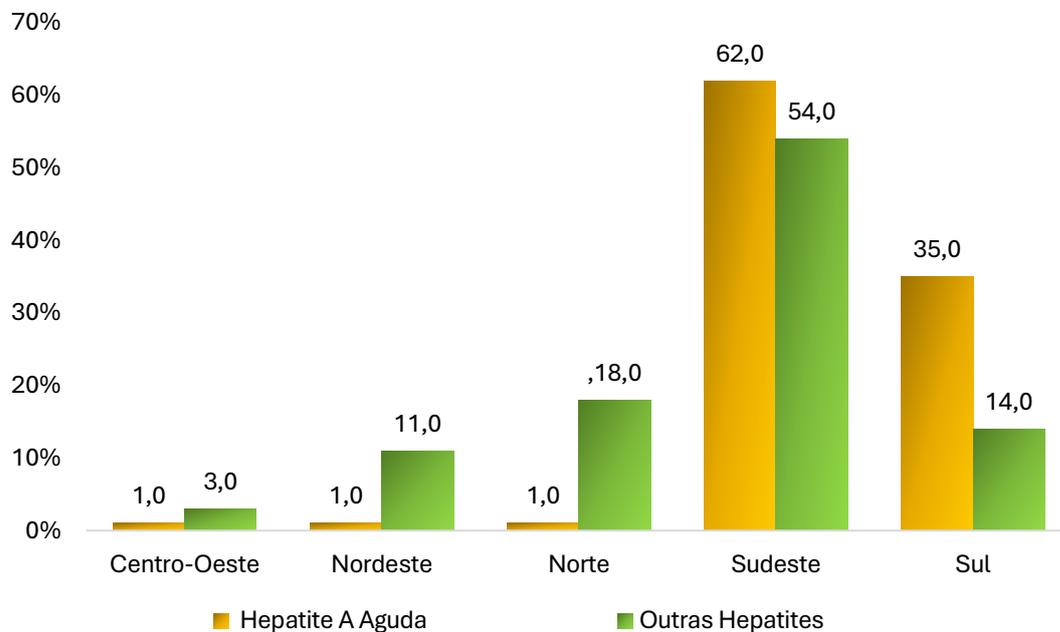
Mais recentemente, em Curitiba houve um surto significativo de hepatite A, com 272 casos e 5 óbitos relacionados a doença. A faixa etária mais afetada está entre 20 e 39 anos, e a maioria dos casos confirmados são homens (CURITIBA, 2024).

Tabela 9: Distribuição de pacientes diagnosticados com hepatite A aguda por número de inclusões por região.

Região	Nº de inclusão por Região	Nº de casos HAV por região	%
Centro-oeste	125	1	0,8
Nordeste	210	1	0,5
Norte	240	1	0,4
Sudeste	765	67	8,7
Sul	387	38	9,8
Total	1.727	108	6,3

O HAV, embora não conduza a uma forma crônica da doença, possui grande relevância para a saúde pública devido ao amplo impacto das formas agudas e suas possíveis complicações (MATOS & ZOLLNER, 2022). Nesse sentido, foi crucial delinear o perfil epidemiológico da Hepatite A em nosso estudo, juntamente com as outras formas de hepatites virais. O **gráfico 11** mostra que em nosso estudo existe diferença estatisticamente significativa entre os pacientes diagnosticados com hepatite A aguda em relação àqueles diagnosticados com outras hepatites agudas, no que se refere às regiões brasileiras de onde eram provenientes. As regiões Sudeste e Sul possuem um número significativamente maior de casos de hepatite A aguda na população acima de 18 anos de idade em comparação com outras formas de hepatite ($p < 0,001$). Vários estudos indicam que o aumento de casos de HAV no Brasil tem sido mais evidente nas regiões Sul e Sudeste (GRANDI, 2022; DE OLIVEIRA, 2020), sinalizando surtos em áreas não endêmicas. Em contrapartida, em regiões endêmicas, a incidência acima dos 18 anos de idade tem sido baixa devido à imunidade adquirida na infância pela maioria da população. Este fenômeno tem sido observado em países de médio e alto poder socioeconômico, onde adultos jovens têm se tornado mais suscetíveis à infecção, resultando em surtos mais frequentes e, em muitos casos, manifestações clínicas mais severas (JACOBSEN, 2018; WASLEY, 2006). Outros estudos alertam que, devido à diminuição na circulação do HAV entre a população, grandes proporções de adultos jovens podem nunca ter sido expostos ou vacinados contra o HAV e são susceptíveis à infecção. Assim, este vírus pode ressurgir através de surtos em regiões onde não é endêmico (MARIOJOULES *et al.*, 2019; NDUMBI *et al.*, 2018; DI COLA, 2020).

Gráfico 11: Associação de distribuição regional entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) ($p < 0,001$).



A zona urbana representou 100% dos casos de pacientes com diagnóstico para hepatite A aguda contra 91% dos casos diagnosticados com as outras hepatites agudas ($p=0,001$), conforme mostra a **tabela 10**. Isto ocorre pois em regiões urbanas o saneamento básico modifica a epidemiologia desta doença, fazendo com que os casos não ocorram mais nos primeiros anos de vida e leva a exposição mais tardia ao seu agente etiológico (CLEMENS, 2000). As variáveis sexo biológico, identidade de gênero, raça/cor e estado civil não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 10: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) em ambientes rurais e urbanos.

	Hepatite A Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (B, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Zona rural	0 (0%)	14 (9%)	14 (5%)	
Zona urbana	108 (100%)	134 (91%)	242 (95%)	0,001
Total	108	148	256	

A **tabela 11** mostra a avaliação dos critérios de inclusão, derivada de exames clínicos e laboratoriais, em relação aos indivíduos diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatite. Observa-se uma associação estatisticamente significativa para a variável sintomáticos ictericos. Os pacientes com hepatite A aguda demonstraram maior propensão a apresentar esse perfil ($p < 0,001$). De acordo com ARMSTRONG E BELL (2002), o desenvolvimento de hepatite sintomática está correlacionado com a idade do paciente. Notavelmente, uma proporção relativamente baixa de crianças com menos de 6 anos de idade (<30%) apresenta sintomas de hepatite, enquanto a maioria dos adultos (>70%) manifesta sintomas que persistem por 2–8 semanas. Esses achados estão alinhados com nossos resultados, já que nosso estudo se concentrou em pacientes adultos acima de 18 anos, nos quais os sintomas de hepatite A em geral são mais exuberantes.,

Tabela 11: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) e os critérios de inclusão.

	Hepatite A Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (B, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Assintomático anictérico	5 (5%)	28 (19%)	33 (13%)	
Sintomático anictérico	10 (9%)	32 (22%)	42 (16%)	<0,001
Sintomático icterício	93 (86%)	88 (59%)	181 (71%)	
Total	108	148	256	

No que diz respeito aos sintomas clínicos, observou-se uma maior incidência de náusea ($p < 0,001$), febre ($p < 0,001$), icterícia ($p < 0,001$), vômito ($p = 0,018$), urina escura ($p < 0,001$), anorexia ($p < 0,001$), acolia fecal ($p = 0,001$) e adenomegalia ($p = 0,043$) em pacientes diagnosticados com hepatite A aguda em comparação com outras formas de hepatite, conforme mostra a **tabela 12**. As variáveis como *rash*, hepatomegalia e esplenomegalia não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados). Esses resultados estão em consonância com a literatura estabelecida sobre as condições observadas em pacientes diagnosticados com hepatite A. O início da hepatite A é tipicamente abrupto, caracterizado por sintomas como febre (18%–75%), mal-estar (52%–91%), náuseas ou vômitos (26%–87%), desconforto abdominal (37%–65%), seguidos por urina escura (28%–94%) e icterícia. Menos comumente, os pacientes podem desenvolver prurido, diarreia, artralgia ou erupção cutânea. Geralmente, quando o paciente busca orientação médica, a febre já desapareceu. No exame físico, hepatomegalia (78%) e icterícia (40%–80%) são frequentemente identificadas (KHAN, 2012; SHIN; 2018).

Tabela 12: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) e os sintomas clínicos.

	Hepatite A Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (B, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	P
Náusea				
Não	24 (22%)	65 (44%)	89 (35%)	
Sim	84 (78%)	83 (56%)	167 (65%)	<0,001
Total	108	148	256	
Febre				
Não	41 (38%)	100 (68%)	141 (55%)	
Sim	67 (62%)	48 (32%)	115 (45%)	<0,001
Total	108	148	256	
Icterícia				
Não	14 (13%)	60 (41%)	74 (29%)	
Sim	94 (87%)	88 (59%)	182 (71%)	<0,001
Total	108	148	256	
Vômito				
Não	58 (54%)	101 (68%)	159 (62%)	
Sim	50 (46%)	47 (32%)	97 (38%)	0,018
Total	108	148	256	
Urina Escura				
Não	18 (17%)	61 (41%)	79 (31%)	
Sim	90 (83%)	86 (58%)	176 (69%)	<0,001
Dados Ausentes	0 *	1 *	* *	

Continua_____

_____continuação

Total	108	147	255	
Anorexia				
Não	28 (26%)	73 (49%)	101 (39%)	
Sim	80 (74%)	75 (51%)	155 (61%)	<0,001
Total	108	148	256	
Acolia Fecal				
Não	47 (44%)	96 (65%)	143 (56%)	
Sim	61 (56%)	52 (35%)	113 (44%)	0,001
Total	108	148	256	
Adenomegalia				
Não	99 (92%)	144 (97%)	243 (95%)	
Sim	9 (8%)	4 (3%)	13 (5%)	0,043
Total	108	148	256	

Em relação aos fatores de exposição apresentados na **tabela 13**, observou-se que os pacientes diagnosticados com hepatite A foram mais propensos a apresentar exposição em situações como contato com caso confirmado por algum tipo de hepatite ($p=0,001$), viagem recente ($p=0,029$), consumo de frutos do mar crus ou malcozidos ($p=0,002$), utilização de medicamentos contendo acetaminofeno nos últimos 7 dias ($p=0,038$) e consumo de álcool ($p=0,031$). No entanto, outras variáveis (acesso a esgoto e água tratada, contato com alguém procedente do exterior ou de outra região do Brasil, medicamentos injetáveis, medicamentos para tratamento específico, tatuagem, acupuntura, tratamento cirúrgico, tratamento dentário, transplante, hemodiálise, acidente com material biológico, uso de PEP, PrEP, orientação sexual, drogas injetáveis, números de parceiros) não apresentaram valores estatisticamente significativos (dados não mostrados).

A constatação de que nossos pacientes diagnosticados com hepatite A apresentaram uma maior probabilidade de terem sido expostos por meio de contato com um caso confirmado de hepatite ($p=0,001$) reforça que a contaminação por contato direto de pessoa para pessoa é frequente, em particular pelo compartilhamento de objetos pessoais e por práticas inadequadas de higiene nas interações entre indivíduos infectados e suscetíveis, como em ambientes domésticos, escolas e creches (VICTOR, 2005; VAUGHAN, 2014; LIMA, 2014; CHUFFI, 2019).

Nossos resultados indicam uma maior frequência de exposição em pacientes que viajaram recentemente, corroborando descobertas de vários estudos realizados na Europa e na América do Norte, que indicam que mais de 50% dos casos relatados de hepatite A são atribuídos à exposição durante viagens. Nos viajantes suscetíveis à hepatite A, estima-se que o risco durante viagens para áreas de alta endemia seja de três a seis em cada 1000 viajantes por mês de estadia, enquanto esse valor pode chegar a 20 por 1000 nos viajantes de mochila e em voluntários em ações humanitárias (STEFFEN, 1994). No Canadá, aproximadamente de quatro a 28% das hepatites A são adquiridas como resultado de viagens (TEITELBAUM, 2004). Em um estudo italiano realizado no período de 1996 a 2000, a viagem foi associada a 28% dos casos de hepatite A (CICCOZZI, 2002). Como fizemos o sequenciamento dos casos positivos, pudemos identificar os genótipos infectantes e ainda mais, conseguimos ver a homologia das sequências dos casos brasileiros com os casos descritos nos últimos surtos que ocorreram na Europa.

A correlação identificada entre pacientes que consumiam frutos do mar crus ou malcozidos confirma o reconhecimento do HAV como um dos principais agentes virais transmitidos por alimentos. As primeiras detecções de HAV em alimentos ocorreram na década de 1990, com muitos estudos focando principalmente em frutos do mar. É amplamente documentado que os alimentos como frutos do mar representam um dos maiores riscos quando consumidos crus ou mal-cozidos (RIZZO *et al.*, 2007), não apenas para a transmissão do HAV, mas também para outros vírus entéricos, devido à sua natureza de filtração e concentração de vírus. Nos últimos anos, os alimentos congelados têm sido mais profundamente investigados quanto à presença do HAV e relacionados com

surtos (BOZKURT *et al.*, 2020; NASHERI *et al.*, 2019; TAVOSCHI *et al.*, 2015). Foi descrito, em 2021 e 2022, um surto de hepatite A pelo genótipo IB em HSH na Hungria, mostrando que a proporção entre homens e mulheres pode ser usada como um marcador para detectar a transmissão sexual, que também se espalhou para outros contatos pela transmissão relacionada com alimentos identificadas com a mesma cepa. Como será mostrado posteriormente com nossos casos, foi encontrada variação genética ao longo de todo o genoma. (DENCS, *et. al.*, 2024)

A evidência de exposição ao acetaminofeno (ou paracetamol) em nossa pesquisa respalda o achado de KWON *et al.* (2014), que sugere o uso frequente do acetaminofeno para aliviar sintomas como febre e dor muscular durante a hepatite A aguda. Há uma preocupação teórica de que durante a hepatite A aguda, o fígado possa ficar mais suscetível a danos causados pelo acetaminofeno devido à saturação da reação de conjugação da fase II pelo aumento da bilirrubina e ao esgotamento de glutathione devido ao estresse oxidativo (PARK, *et. al.*, 2023; LOGUERCIO *et al.*, 2003; CEMEK *et al.*, 2006). Embora haja poucos estudos sobre a possível toxicidade hepática do acetaminofeno em doses terapêuticas durante a hepatite viral aguda (PARK, *et. al.* 2023; REZENDE *et al.*, 2003; YAGHI *et al.*, 2006), a segurança do seu uso do paracetamol durante a hepatite A aguda não foi extensivamente avaliada em estudos populacionais de grande escala. Apesar de todas estas considerações, o fato do uso de acetaminofeno ter sido maior nos pacientes com hepatite A em relação às outras hepatites reflete que a hepatite A aguda é mais sintomática e, portanto, os indivíduos ingerem com mais frequência este medicamento.

A associação observada em nosso estudo entre o consumo de álcool e a hepatite A deve ser relacionada aos hábitos do grupo populacional infectado. YUSOFF *et. al.*, em 2012, descreveu um surto de hepatite A relacionado ao consumo de um vinho tradicional durante uma cerimônia fúnebre no estado de Sabah, no Bornéu da Malásia. Os casos confirmados foram identificados por meio de testes sorológicos para anti-HAVIgM no soro e/ou detecção de HAV nas fezes por meio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). Os produtos amplificados pelo RT-PCR foram sequenciados e submetidos a análise filogenética para identificar a possível exposição que levou ao surto.

Dezesseis pacientes preencheram os critérios para caso, com idades entre 18 e 58 anos, sendo 90% deles do sexo masculino. A análise caso-controle revelou que o consumo de vinho de Palma Nipa durante a cerimônia estava significativamente associado ($P = 0,0017$) à infecção por hepatite A (OR 5,44; IC 95%, 1,80–16,43). Acredita-se que a água do rio não tratada, usada para diluir o vinho tradicional, tenha sido a fonte da infecção. Outro estudo que descreve essa associação ocorreu na Índia, SOWMYANARAYANA *et. al.*, em 2008, também observou associação após o consumo de um vinho tradicional chamado *Coconut Toddy*. É uma bebida alcoólica com teor alcoólico de 4 a 5% feita a partir da seiva do coqueiro. O pH do *Coconut Toddy* varia de 3,0 a 3,8, no qual o HAV pode sobreviver e se multiplicar. Não é comum no sul e sudeste do Brasil o consumo de bebidas alcólicas não industrializadas, desta forma, não acreditamos que este mecanismo possa explicar estes casos. Outro estudo mostrou que o consumo de bebidas alcólicas contendo $\geq 10\%$ de álcool tem um efeito protetor, enquanto bebidas contendo $< 10\%$ de álcool tem pouco ou nenhum efeito sobre a hepatite A transmitida por ostras (DESENCLOS *et. al.*, 2013). Acreditamos que o encontro de maior consumo de álcool encontrado na população estudada se deve mais as características demográficas da população urbana afetada, principalmente homens jovens.

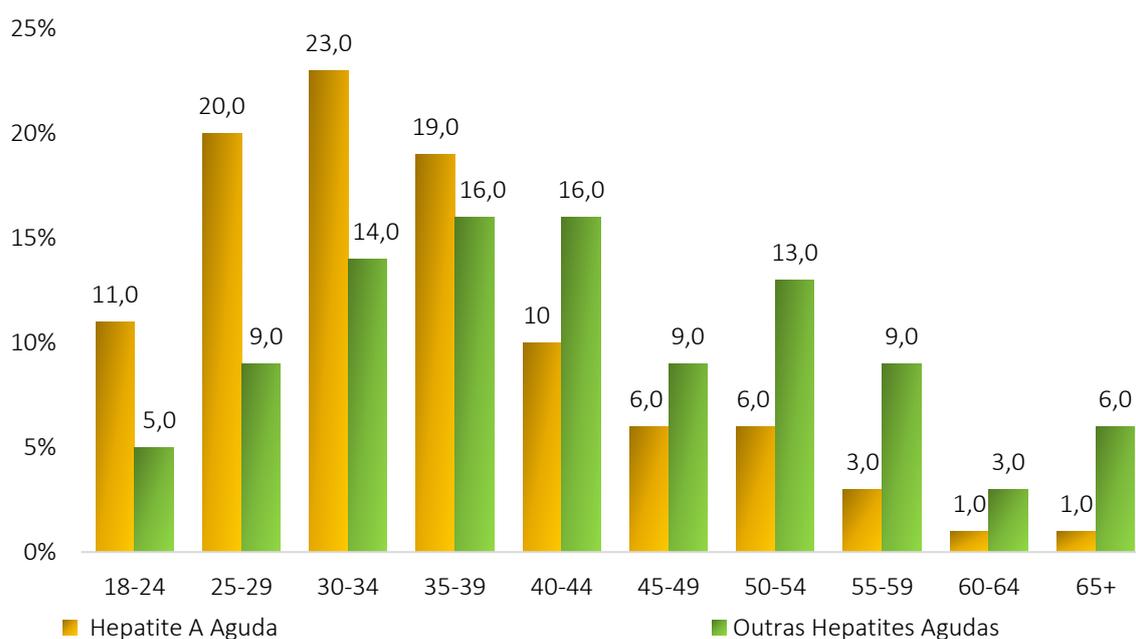
Tabela 13: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) e o histórico de exposição.

	Hepatite A Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (B, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Contato com caso confirmado/suspeito de hepatite?				
Não	87 (81%)	139 (94%)	226 (88%)	
Sim	21 (19%)	9 (6%)	30 (12%)	0,001
Total	108	148	256	
Viajou recentemente?				
Não	64 (59%)	107 (72%)	171 (67%)	
Sim	44 (41%)	41 (28%)	85 (33%)	0,029
Total	108	148	256	
Comeu frutos do mar crus ou malcozidos?				
Não	59 (55%)	108 (73%)	167 (65%)	
Sim	49 (45%)	40 (27%)	89 (35%)	0,002
Total	108	148	256	
Utilizou medicamento contendo acetaminofeno nos últimos 7 dias				
Não	73 (68%)	119 (80%)	192 (75%)	
Sim	30 (28%)	26 (18%)	56 (22%)	0,038
Dados Ausentes	5 *	3 *	* *	
Fez ou faz uso de Álcool?				
Nunca	20 (19%)	45 (30%)	65 (25%)	
Sim	88 (81%)	103 (70%)	191 (75%)	0,031
Total	108	148	256	

A distribuição por faixa etária dos casos de Hepatite A foi diferente da faixa etária dos casos das outras hepatites agudas (B, C, D e E) ($p=0,001$), sendo que as faixas etárias de 25-39 anos apresentaram maior frequência de casos de hepatite A aguda. Além disso, entre essas faixas etárias, o sexo masculino predominou, representando 91% dos casos na faixa de 25-29 anos, 68% na faixa de 30-34 anos e 86% na faixa de 35-39 anos. Por outro lado, as outras hepatites agudas (B, C, D e E) se distribuíram de forma diferente nas diferentes faixas etárias, com uma concentração maior em pacientes mais velhos, e maior frequência entre os pacientes 35 a 44 anos (**gráfico 12**).

Devido ao desenvolvimento socioeconômico e das melhorias na saúde pública, a incidência global da infecção pelo HAV tem diminuído. No entanto, um número crescente de indivíduos está sendo infectado em idades mais avançadas, o que resulta em manifestações clínicas mais graves e uma maior carga de doença (MURPHY *et al.*, 2016). Para avançarmos na direção da eliminação da doença pelo HAV no Brasil, são necessárias estratégias adicionais para prevenir a infecção pelo HAV entre a população emergente de adultos suscetíveis.

Gráfico 12: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite A aguda e outras formas de hepatites agudas (B, C, D e E) com a faixa etária ($p=0,001$).



Hepatite B aguda

A análise da **tabela 14** evidencia uma distinção estatisticamente significativa entre os pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e aqueles diagnosticados com outras formas de hepatites agudas, considerando as diferentes regiões do Brasil. É notável que as regiões Sudeste e Sul apresentam uma incidência mais alta de casos de hepatites com outras formas em comparação com a hepatite B aguda ($p < 0,001$).

Tabela 14: Associação de distribuição regional entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E).

	Hepatite B Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Centro-Oeste	3 (5%)	2 (1%)	5 (2%)	
Nordeste	13 (22%)	5 (3%)	18 (7%)	
Norte	9 (15%)	6 (3%)	15 (6%)	<0,001
Sudeste	20 (34%)	127 (69%)	147 (60%)	
Sul	14 (24%)	45 (24%)	59 (24%)	
Total	59	185	244	

Variáveis como zona geográfica rural/urbana, idade, sexo biológico, identidade de gênero não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Ao examinar os critérios de inclusão em relação aos pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatite, foi constatada uma associação estatisticamente significativa para os sintomáticos ictericos ($p=0,002$) (**tabela 15**). A literatura descreve que a apresentação clínica da hepatite aguda pode variar desde formas subclínicas, com poucos ou nenhum sintoma, até formas fulminantes nas hepatites B e C (BRASIL, 2008). Na maioria dos casos, os pacientes desenvolvem sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar, náuseas, vômitos, dor no quadrante superior direito, mialgia, urina escura e fezes claras, podendo ou não apresentar icterícia, com níveis elevados de enzimas hepáticas (BRASIL, 2008; LOK *et al.*, 2009; GHANY *et al.*, 2009).

Tabela 15: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e os critérios de inclusão.

	Outras Hepatites			<i>p</i>
	Hepatite B Aguda n (%)	Agudas (A, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	
Assintomático anictérico	1 (2%)	32 (17%)	33 (14%)	
Sintomático anictérico	6 (10%)	31 (17%)	37 (15%)	0,002
Sintomático icterico	52 (88%)	122 (66%)	174 (71%)	
Total	59	185	244	

Os achados da análise dos dados sociodemográficos indicaram uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre o estado civil e o tipo de hepatite. Observou-se que pacientes casados ou em união estável apresentaram uma prevalência maior de hepatite B aguda. Em contrapartida, os indivíduos solteiros, divorciados e viúvos exibiram uma proporção mais elevada de outras formas de hepatite (**tabela 16**). Estes achados reforçam que a hepatite B é uma infecção sexualmente transmissível e que quando um dos parceiros é portador do HBV, a transmissão para seu parceiro é muito fácil. Também houve uma associação significativa ($p = 0,010$) entre raça/cor e o tipo de hepatite. Pacientes pardos ou pretos apresentaram uma proporção maior de hepatite B aguda, enquanto aqueles de brancos ou amarelos tiveram uma proporção mais alta de outras formas de hepatite (**tabela 16**). Segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020, a distribuição proporcional dos casos segundo raça/cor, em 2019, mostrou pela primeira vez uma alteração, com a maior concentração entre as pessoas autodeclaradas pardas e pretas, totalizando 55,1% sendo 44,1% de pardas e 11% pretas, seguidas das brancas com 42,5% infectados com hepatites B e C (LUZ, *et. al.*, 2021; BRASIL, 2020a). Ao contrário das outras hepatites virais, a HB ocorreu distribuída em todos as regiões brasileiras e, portanto, a sua frequência de infecção ocorreu em todos os diferentes grupos populacionais classificados quanto a raça ou cor.

Tabela 16: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e os dados sociodemográficos.

	Hepatite B Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Estado Civil				
Casado/União estável	32 (54%)	53 (29%)	85 (35%)	
Solteiro/Divorciado/Viúvo	27 (46%)	129 (71%)	156 (65%)	<0,001
Dados Ausentes	*	3	*	
	*	*	*	
Total	59	182	241	
Raça/Cor				
Amarelo/Branco	15 (42%)	95 (65%)	110 (60%)	
Pardo/Preto	21 (58%)	51 (35%)	72 (40%)	0,010
Dados Ausentes	23	39	*	
	*	*	*	
Total	36	146	182	

A **tabela 17** mostra a distribuição dos sintomas clínicos. Observou-se uma maior incidência de icterícia ($p=0,001$) e urina escura ($p=0,022$) em pacientes diagnosticados com hepatite B aguda em comparação com outras formas de hepatite aguda. Na população analisada no presente estudo, tivemos cerca da metade de pacientes com icterícia e com colúria, o que é maior do que o descrito

por outros autores (DÉNY & ZOULIM, 2010), provavelmente porque os genótipos virais encontrados em nosso trabalho estão mais associados a casos sintomáticos. As variáveis como náusea, febre, anorexia, acolia fecal, adenomegalia, *rash*, hepatomegalia e esplenomegalia não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 17: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e os sintomas clínicos.

	Hepatite B Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Icterícia				
Não	7 (12%)	62 (34%)	69 (28%)	
Sim	52 (88%)	123 (66%)	175 (72%)	0,001
Total	59	185	244	
Urina escura				
Não	10 (17%)	61 (33%)	71 (29%)	
Sim	48 (83%)	124 (67%)	172 (71%)	0,022
Dados Ausentes	1 *	0 *	* *	
Total	58	185	243	

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas no histórico de exposição entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites em vários aspectos. Os pacientes com hepatite B aguda apresentaram uma incidência mais alta na variável orientação sexual, com uma predominância de indivíduos heterossexuais ($p < 0,001$). Nos últimos anos, houve queda da transmissão do HBV pelas transfusões de sangue, pelas práticas homossexuais e pelas exposições profissionais e nosocomiais. Paralelamente, observou-se aumento de transmissão entre os heterossexuais (VERONESI, 2010). Por outro lado, as variáveis: viagem recente ($p = 0,003$), acesso a água tratada ($p = 0,001$), consumo de frutos do mar crus ou malcozidos ($p = 0,002$), contato com pessoas com hepatite procedentes do exterior ou outras regiões do Brasil ($p = 0,013$), utilização de suplementos alimentares ($p = 0,008$), receber ou estão recebendo PrEP ($p = 0,029$), foram mais comuns em pacientes diagnosticados com outras formas de hepatite aguda em comparação com aqueles diagnosticados com hepatite B aguda, como mostrado na **tabela 18**. As variáveis como drogas injetáveis, realização de tatuagem, acupuntura, PEP, utilização de drogas inaláveis e número de parceiros sexuais não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 18: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e outras formas de hepatites agudas (A, C, D e E) e o histórico de exposição.

	Hepatite B Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, C, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Contato com caso confirmado/suspeito de hepatite?				
Não	56 (95%)	159 (86%)	215 (88%)	
Sim	3 (5%)	26 (14%)	29 (12%)	0,064
Total	59	185	244	
Viajou recentemente?				
Não	48 (81%)	112 (61%)	160 (66%)	
Sim	11 (19%)	73 (39%)	84 (34%)	0,003
Total	59	185	244	
Tem acesso a esgoto e água tratada?				
Não	13 (22%)	12 (6%)	25 (10%)	
Sim	46 (78%)	173 (94%)	219 (90%)	0,001
Total	59	185	244	
Comeu frutos do mar crus ou malcozidos?				
Não	48 (81%)	109 (59%)	157 (64%)	
Sim	11 (19%)	76 (41%)	87 (36%)	0,002
Total	59	185	244	
Teve contato com pessoas com hepatite procedente do exterior ou região do Brasil?				
Não	54 (92%)	142 (77%)	196 (80%)	
Sim	5 (8%)	43 (23%)	48 (20%)	0,013
Total	59	185	244	
Utilizou ou faz uso de suplementos alimentares?				
Não	53	137	190	0,008

Continua _____

_____continuação

	(90%)	(74%)	(78%)	
Sim, há mais de 6 meses	0	9	9	
	(0%)	(5%)	(4%)	
Sim, há menos de 6 meses	6	39	45	
	(10%)	(21%)	(18%)	
Total	59	185	244	
Fez ou faz uso PrEP?				
Não	56	155	211	
	(95%)	(84%)	(86%)	
Sim	3	30	33	0,029
	(5%)	(16%)	(14%)	
Total	59	185	244	
Orientação Sexual				
Bi/Homosexual	12	92	104	
	(21%)	(53%)	(45%)	
Heterossexual	46	83	129	
	(79%)	(47%)	(55%)	<0,001
Dados Ausentes	1	10	*	
	*	*	*	
Total	58	175	233	

Hepatite D aguda

Os dados apresentados na **tabela 19** revelam que pacientes diagnosticados com hepatites agudas distintas da hepatite D aguda apresentaram um número maior de infecções na área urbana, demonstrando significância estatística ($p < 0,001$). As variáveis como idade, sexo biológico, identidade de gênero e raça/cor não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 19: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) em ambientes rurais e urbanos.

	Hepatite D Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Zona rural	6 (46%)	4 (2%)	10 (5%)	
Zona urbana	7 (54%)	181 (98%)	188 (95%)	<0,001
Total	13	185	198	

Os critérios de inclusão para pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatite revelam uma associação estatisticamente significativa com os sintomáticos icterícos. Os pacientes com hepatite D aguda foram mais incluídos por esse critério quando comparados com aqueles com outras formas de hepatite ($p=0,017$) (**tabela 20**).

Tabela 20: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) com os critérios de inclusão.

	Hepatite D Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Assintomático anictérico	0 (0%)	32 (17%)	32 (16%)	
Sintomático anictérico	6 (46%)	31 (17%)	37 (19%)	0,017
Sintomático icterico	7 (54%)	122 (66%)	129 (65%)	
Total	13	185	198	

Foram observadas diferenças significativas referentes ao estado civil entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites. Nos diagnosticados com hepatite D aguda, maior frequência foi notada em indivíduos casados/união estável ($p < 0,001$), como mostra a **tabela 21**. Segundo o estudo de FONSECA, *et.al.* 2002, ao analisar a sequência genômica do HDV revelou evidências da transmissão do HDV entre casais, sugerindo os autores deste estudo que a transmissão do HDV possa ocorrer por via sexual, assim como acontece com o HBV.

Tabela 21: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) com os dados sociodemográficos.

	Hepatite D Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Casado/União estável	10 (77%)	53 (29%)	(63 (32%)	
Solteiro/Divorciado/Viúvo	3 (23%)	129 (71%)	132 (68%)	<0,001
Dados Ausentes	0 *	3 *	* *	
Total	13	182	195	

Por meio da análise dos sintomas clínicos apresentados na **tabela 22**, observou-se uma associação significativa entre certos sintomas e o tipo de hepatite. Os pacientes diagnosticados com outras formas de hepatite exibiram uma incidência significativamente maior de urina escura ($p=0,008$) e acolia fecal ($p=0,010$) em comparação com aqueles diagnosticados com hepatite D aguda. Por outro lado, a frequência de esplenomegalia foi significativamente maior nos pacientes infectados com HDV ($p=0,026$). Este resultado está alinhado com o estudo de CASTRO *et al.* (2024), que também observou uma maior frequência de esplenomegalia em pacientes com HDV quando comparados com pacientes infectados pelo HBV isolado. No entanto, não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a presença de icterícia, náusea, febre, anorexia, adenomegalia, *rash* e hepatomegalia com o tipo de hepatite (dados não apresentados).

Tabela 22: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C, e E) e os sintomas clínicos.

	Hepatite D Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>P</i>
Urina Escura				
Não	9 (69%)	61 (33%)	70 (35%)	
Sim	4 (31%)	124 (67%)	128 (65%)	0,008
Total	13	185	198	
Acolia Fecal				
Não	12 (92%)	103 (56%)	115 (58%)	
Sim	1 (8%)	82 (44%)	83 (42%)	0,010
Total	13	185	198	
Esplenomegalia				
Não	9 (69%)	166 (90%)	175 (88%)	
Sim	4 (31%)	19 (10%)	23 (12%)	0,026
Total	13	185	198	

Foram identificadas diferenças estatisticamente significativas no histórico de exposição entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites em diversos aspectos. Todos os pacientes com hepatite D aguda neste estudo eram heterossexuais ($p < 0,001$). Em contrapartida, variáveis como recentes viagens ($p = 0,022$), acesso a água tratada ($p < 0,001$), tatuagem ($p = 0,008$) e contato com pessoas com hepatite procedente do exterior ou região do Brasil ($p = 0,049$) foram mais comuns entre pacientes com outras formas de hepatite aguda em comparação com aqueles diagnosticados com hepatite D aguda, conforme demonstrado na **tabela 23**. Outras variáveis, como contato com casos confirmados/suspeitos de hepatite, uso de suplementos alimentares, PrEP ou PEP, drogas inaláveis e número de parceiros sexuais, não apresentaram associação estatisticamente significativa (dados não apresentados).

Tabela 23: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e E) e histórico de exposição.

	Hepatite D Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	p
Viajou recentemente?				
Não	12 (92%)	112 (61%)	124 (63%)	
Sim	1 (8%)	73 (39%)	74 (37%)	0,022
Total	13	185	198	
Tem acesso a esgoto e água tratada?				
Não	6 (46%)	12 (6%)	18 (9%)	<0,001

Continua _____

_____continuação

Sim	7	173	180	
	(54%)	(94%)	(91%)	
Total	13	185	198	
Realizou Tatuagem?				
Não	12	101	113	
	(92%)	(55%)	(57%)	
Sim	1	84	85	0,008
	(8%)	(45%)	(43%)	
Total	13	185	198	
Orientação Sexual				
Bi/Homossexual	0	89	92	
	(0%)	(52%)	(50%)	
Heterossexual	13	83	96	
	(100%)	(48%)	(52%)	<0,001
Dados Ausentes	0	13	*	
	*	*	*	
Total	13	172	185	
Teve contato com pessoas com hepatite procedente do exterior ou região do Brasil?				
Não	13	142	155	
	(100%)	(77%)	(78%)	
Sim	0	43	43	0,049
	(0%)	(23%)	(22%)	
Total	13	185	198	

Nenhum caso de hepatite D aguda era HSH, comparados com 47% dos casos de pacientes diagnosticados com as outras hepatites agudas ($p=0,001$), conforme mostra a **tabela 24**.

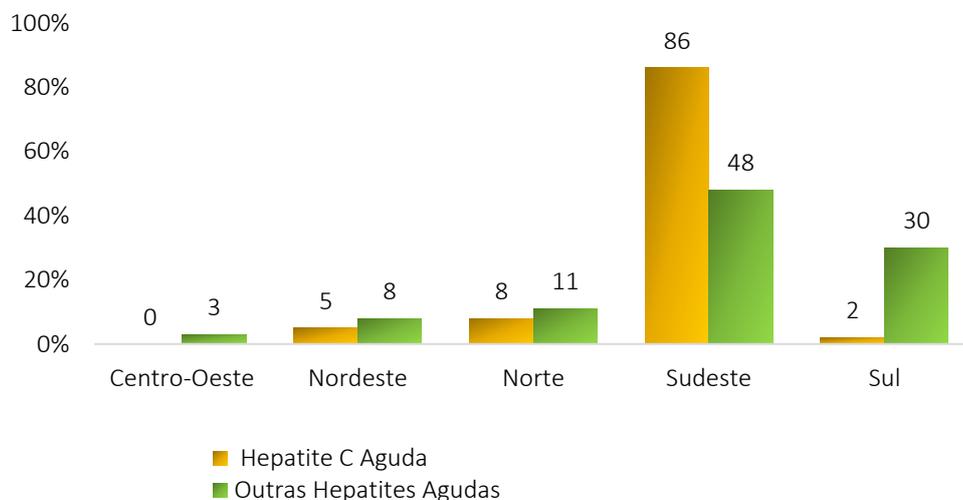
Tabela 24: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite D aguda e outras formas de hepatites agudas entre a população HSH.

	Hepatite D Aguda	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e E)	Total de Hepatites	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Não HSH	13 (100%)	98 (53%)	111 (56%)	
HSH	0 (0%)	87 (47%)	87 (44%)	0,001
Total	13	185	198	

Hepatite C aguda

A análise do **gráfico 13** revela uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e os diagnosticados com outras formas de hepatites agudas, com base nas regiões do Brasil onde eles se originam. Observa-se que a região Sudeste apresenta uma frequência significativamente superior de casos de hepatite C aguda em comparação com outras formas de hepatite ($p < 0,001$). De acordo com o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais no Brasil, de 2000 a 2022, foram notificados no país 298.738 casos confirmados de hepatite C, dos quais 58,3% ocorreram na região Sudeste (BRASIL, 2023a). No estudo de SANTOS & PEREIRA (2021), ao examinarem a situação epidemiológica das infecções por hepatites B e C no Brasil entre 2000 e 2016, encontraram uma taxa de detecção significativa de hepatite C na Região Sudeste. Da mesma forma, CERUTTI *et al.* (2014), ao analisarem os casos notificados de hepatite C no Brasil entre 2009 e 2012, constataram que 53,71% dos casos estavam concentrados na região Sudeste.

Gráfico 13: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com a distribuição regional ($p < 0,001$).



Ao examinar os critérios de inclusão em relação aos pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatite, foi constatada uma associação estatisticamente significativa com o critério de sintomáticos ictericos. Os pacientes com outras formas de hepatites mostraram uma tendência maior de inclusão por esse critério, enquanto os diagnosticados com hepatite C aguda demonstraram tendência maior para inclusão como assintomáticos anictéricos ($p < 0,001$) (**tabela 25**). Nosso resultado está em conformidade com a literatura, que descreve que a infecção aguda por hepatite C é raramente diagnosticada porque a maioria dos indivíduos com infecção aguda são assintomáticos (CHEN, *et. al.*, 2006). As variáveis como zona geográfica urbana/rural, idade, sexo biológico, identidade de gênero, raça/cor e estado civil não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 25: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com critérios de inclusão.

	Hepatite C Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Assintomático anictérico	27 42%	6 3%	33 13%	
Sintomático anictérico	13 20%	29 15%	42 16%	
Sintomático icterico	24 38%	157 82%	181 71%	<0,001
Total	64 100%	192 100%	256 100%	

Quanto ao histórico de exposição, foram observadas diferenças significativas em alguns aspectos entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites (A, B, D e E). Nos diagnosticados com hepatite C aguda, a maior incidência foi notada em indivíduos que viajaram recentemente ($p=0,039$), têm acesso a água tratada ($p=0,043$), tiveram contato com pessoas com hepatite procedentes do exterior ou outras regiões do Brasil ($p=0,010$), utilizaram medicamentos injetáveis há menos de 6 meses ($p=0,009$), fizeram tatuagem há menos de 6 meses ($p=0,047$), passaram por tratamento dentário há menos de 6 meses ($p=0,019$), receberam ou estão recebendo PEP ($p=0,031$) ou PrEP ($p<0,001$), são homossexuais e/ou bissexuais ($p<0,001$), ou fazem uso de drogas inaláveis (maconha, cocaína, merla e/ou crack) ($p<0,001$). Por outro lado, a exposição ao contato com casos confirmados ou suspeitos hepatite ($p=0,043$) e o número de pessoas com quem teve relações sexuais que nos últimos 6 meses ($p<0,001$) foram mais comuns em pacientes diagnosticados com outras formas de hepatite aguda em comparação com aqueles diagnosticados com hepatite C aguda, como mostrado na **tabela 26**. As variáveis como frutos do mar crus ou malcozidos e drogas injetáveis não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 26: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com o histórico de exposição.

	Hepatite C Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	p
Contato com caso confirmado/suspeito de hepatite?				
Não	61 95%	165 86%	226 88%	0,043
Sim	3 5%	27 14%	30 12%	
Total	64	192	256	
Viajou recentemente?				
Não	36 56%	135 70%	171 67%	0,039
Sim	28 44%	57 30%	85 33%	
Total	64	192	256	
Tem acesso a esgoto e água tratada?				
Não	3 5%	27 14%	30 12%	0,043
Sim	61 95%	165 86%	226 88%	
Total	64	192	256	
Teve contato com pessoas com hepatite procedente do exterior ou região do Brasil?				
Não	45 70%	163 85%	208 81%	0,010
Sim	19 30%	29 15%	48 19%	
Total	64	192	256	
Utilizou medicamentos injetáveis?				
Não	43 67%	158 82%	201 79%	0,009
Sim, mais de 6 meses	2 3%	9 5%	11 4%	
Sim, menos de 6 meses	19 30%	25 13%	44 17%	

_____continuação

Total	64	192	256	
Realizou tatuagem?				
Não	32	117	149	
	50%	61%	58%	
Sim, mais de 6 meses	23	65	88	
	36%	34%	34%	0,047
Sim, menos de 6 meses	9	10	19	
	14%	5%	7%	
Total	64	192	256	
Fez ou faz tratamento dentário?				
Não	30	111	141	
	47%	58%	55%	
Sim, mais de 6 meses	15	54	69	
	23%	28%	27%	0,019
Sim, menos de 6 meses	19	27	46	
	30%	14%	18%	
Total	64	192	256	
Fez ou faz uso PEP?				
Não	59	188	247	
	92%	98%	96%	
Sim	5	4	9	0,031
	8%	2%	4%	
Total	64	192	256	
Fez ou faz uso PrEP?				
Não	43	180	223	
	67%	94%	87%	
Sim	21	12	33	<0,001
	33%	6%	13%	
Total	64	192	256	
Orientação Sexual				
Heterossexual	14	127	141	
	22%	70%	58%	
Homo/Bissexual	50	54	104	
	78%	30%	42%	<0,001
Dados Ausentes	0	11	*	
	*	*	*	
Total	64	181	245	
Fez ou faz uso Drogas inaláveis (maconha, cocaína, merla e/ou crack)?				
Não	33	158	191	
	52%	83%	75%	<0,001

Continua_____

_____continuação

Sim	31	32	63	
	48%	17%	25%	
Dados Ausentes	0	2	*	
	*	*	*	
Total	64	190	254	
Nos últimos 6 meses, com quantas pessoas teve relações sexuais?				
Não	52	106	158	
	83%	56%	62%	
Sim	11	84	95	
	17%	44%	37%	<0,001
Dados Ausentes	1	2	*	
	*	*	*	
Total	63	190	253	

A população HSH representou 92% dos casos de pacientes com diagnóstico para hepatite C aguda contra 35% dos casos diagnosticados com as outras hepatites agudas (A, B, D e E) ($p < 0,001$), conforme mostra a **tabela 27**.

Tabela 27: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) entre a população HSH.

	Outras Hepatites		Total de Hepatites	<i>p</i>
	Hepatite C Aguda	Agudas (A, B, D e E)		
	n (%)	n (%)	n (%)	
HSH	49 92%	49 35%	98 50%	
Não HSH	4 8%	93 65%	97 50%	<0,001
Total	53	142	195	

Quanto aos sintomas clínicos, foi observada maior incidência de sintomas como: náuseas ($p < 0,001$), febre ($p < 0,001$), icterícia ($p < 0,001$), vômitos

($p=0,006$), urina escura ($p<0,001$), acolia fecal ($p=0,001$), anorexia ($p=0,001$), hepatomegalia ($p=0,018$) e esplenomegalia ($p=0,053$) em pacientes diagnosticados com outras formas de hepatite em comparação com aqueles diagnosticados com hepatite C aguda, conforme demonstrado na **tabela 28**. As variáveis como *rash* e adenomegalia não apresentaram valores estatisticamente significativos (dados não apresentados).

Tabela 28: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, D e E) com os sintomas clínicos.

	Outras Hepatites			<i>p</i>
	Hepatite C Aguda n (%)	Agudas (A, B, D e E) n (%)	Total de Hepatites n (%)	
Náusea				
Não	41 64%	48 25%	89 35%	
Sim	23 36%	144 75%	167 65%	<0,001
Total	64	192	256	
Febre				
Não	53 83%	88 46%	141 55%	
Sim	11 17%	104 54%	115 45%	<0,001
Total	64	192	256	
Icterícia				
Não	40 63%	34 18%	74 29%	
Sim	24 38%	158 82%	182 71%	<0,001
Total	64	192	256	
Vomito				
Não	49 77%	110 57%	159 62%	0,006

Continua_____

_____continuação

Sim	15	82	97	
	23%	43%	38%	
Total	64	192	256	
Urina Escura				
Não	37	42	79	
	58%	22%	31%	
Sim	27	149	176	<0,001
	42%	78%	69%	
Dados Ausentes	0	1	*	
Total	64	191	255	
Acolia Fecal				
Não	47	96	143	
	73%	50%	56%	
Sim	17	96	113	0,001
	27%	50%	44%	
Total	64	192	256	
Anorexia				
Não	37	64	101	
	58%	33%	39%	
Sim	27	128	155	0,001
	42%	67%	61%	
Total	64	192	256	
Hepatomegalia				
Não	57	144	201	
	89%	75%	79%	
Sim	7	48	55	0,018
	11%	25%	21%	
Total	64	192	256	
Esplenomegalia				
Não	61	166	227	
	95%	86%	89%	
Sim	3	26	29	0,053
	5%	14%	11%	
Total	64	192	256	

Na **tabela 29**, observa-se uma maior incidência entre os indivíduos coinfetados com HIV e hepatite C aguda ($p < 0,001$) em comparação com aqueles coinfetados com HIV e outras formas de hepatites agudas.

Tabela 29: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite C aguda e outras formas de hepatites agudas com a coinfeção por HIV crônico.

HIV	Hepatite C	Outras Hepatites	Total de	<i>p</i>
	Aguda	Agudas	Hepatites	
	n	n	n	
	(%)	(%)	(%)	
Não	39	165	204	
	61%	86%	80%	
Sim	25	27	52	<0,001
	39%	14%	20%	
Total	64	192	256	

Hepatite E aguda

A **tabela 30** mostra a comparação dos critérios de inclusão entre os pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas. Os pacientes diagnosticados com hepatite E aguda tinham maior frequência de quadro clínico agudo sintomático anictérico ($p < 0,001$). As variáveis como zona geográfica, idade, identidade de gênero, raça/cor e estado civil não demonstraram valores estatisticamente significantes (dados não apresentados).

Tabela 30: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) com os critérios de inclusão.

	Hepatite E Aguda	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e D)	Total de Hepatites	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Assintomático anictérico	0 0%	33 14%	33 13%	
Sintomático anictérico	8 62%	34 14%	42 16%	<i>p < 0,001</i>
Sintomático ictérico	5 38%	176 72%	181 71%	
Total	13	243	256	

Em relação a associação entre o sexo ao nascimento dos pacientes e o tipo de hepatite diagnosticada, a **tabela 31** mostra que há uma associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de hepatite E aguda e o sexo feminino, enquanto o sexo masculino está mais associado as outras formas de hepatites agudas ($p < 0,001$).

Tabela 31: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) em relação ao sexo ao nascimento.

	Hepatite E Aguda	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e D)	Total de Hepatites	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Feminino	9 69%	52 21%	61 24%	
Masculino	4 31%	191 79%	195 76%	<0,001
Total	13	243	256	

Quanto ao histórico de exposição, a **tabela 32** mostra que foram identificadas diferenças significativas entre os pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatite. Entre os pacientes com outras formas de hepatite aguda, observou-se uma maior incidência em pacientes que recentemente viajaram ($p=0,045$) e naqueles que consomem álcool ($p=0,001$). No entanto, as outras variáveis (contato com caso confirmado ou suspeito de hepatite viral, acesso a esgoto e água tratada, comeu frutos do mar crus ou mal cozidos, contato com alguém procedente do exterior ou de outra região do Brasil, medicamentos injetáveis, medicamentos para tratamento específico, tatuagem, acupuntura, tratamento cirúrgico, tratamento dentário, transplante, hemodiálise, acidente com material biológico, uso de PEP, PrEP, orientação sexual, drogas injetáveis, números de parceiros) não apresentaram valores estatisticamente significativos (dados não mostrados).

Tabela 32: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) e o histórico de exposição.

	Hepatite E Aguda n (%)	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e D) n (%)	Total de Hepatites n (%)	<i>p</i>
Viajou recentemente?				
Não	12 92%	159 65%	171 67%	
Sim	1 8%	84 35%	85 33%	0,045
Todos	13	243	256	
Fez ou faz uso de álcool?				
Nunca	9 69%	56 23%	65 25%	
Sim	4 31%	187 77%	191 75%	0,001
Total	13	243	256	

Na associação entre a orientação sexual dos pacientes e o tipo de hepatite diagnosticada, o diagnóstico de hepatite E aguda foi mais frequente entre os pacientes heterossexuais enquanto os pacientes homossexuais/bissexuais estão mais associados a outras formas de hepatite aguda (A, B, C, e D) ($p=0,001$) (**tabela 33**).

Tabela 33: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) e a orientação sexual.

	Outras Hepatites			<i>p</i>
	Hepatite E Aguda n (%)	Agudas (A, B, C e D) n (%)	Total de Hepatites n (%)	
Heterossexual	13 100%	128 55%	141 58%	0,001
Homossexual / Bissexual	0 0%	104 45%	104 42%	
Dados Ausentes	0 0%	11 5%	*	
Total	13	232	245	

A população HSH representou 51,3% dos casos de pacientes diagnosticados com outras formas de hepatite aguda, enquanto não houve casos diagnosticados de hepatite E aguda nesse grupo ($p=0,042$), conforme evidenciado na **Tabela 34**.

Tabela 34: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) na população HSH.

	Outras Hepatites			<i>p</i>
	Hepatite E Aguda n (%)	Agudas (A, B, C e D) n (%)	Total de Hepatites n (%)	
HSH	0 0,0%	98 51,3%	98 50,3%	0,042
Não HSH	4 100,0%	93 48,7%	97 49,7%	
Total	4	191	195	

De acordo com a **Tabela 35**, foi observada maior incidência do sintoma icterícia ($p=0,008$) em pacientes diagnosticados com outras formas de hepatite aguda em comparação com aqueles diagnosticados com hepatite E aguda. As variáveis como náuseas, febre, vômitos, urina escura, anorexia, fezes esbranquiçadas, *rash*, hepatomegalia, esplenomegalia e adenomegalia não apresentaram valores estatisticamente significativos (dados não apresentados).

Tabela 35: Associação entre pacientes diagnosticados com hepatite E aguda e outras formas de hepatites agudas (A, B, C e D) e os sintomas clínicos.

	Hepatite E Aguda	Outras Hepatites Agudas (A, B, C e D)	Total de Hepatites	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Icterícia				
Não	8 62%	66 27%	74 29%	0,008
Sim	5 38%	177 73%	182 71%	
Total	13	243	256	

Pesquisa de outras etiologias

Este estudo era principalmente voltado para as hepatites virais causadas pelo vírus primariamente hepatotrópicos (vírus das hepatites A, B, C, D e E), porém, outras causas infecciosas e não infecciosas poderiam acometer os pacientes que procuravam estes serviços por apresentarem quadro clínico semelhante que entrassem no diagnóstico diferencial de hepatites virais. Assim, diversas outras etiologias infecciosas foram pesquisadas, bem como outras não infecciosas, como hepatites auto-imunes com marcadores específicos e outras com perguntas adicionadas no questionário sobre ingestão de álcool e uso de drogas e medicamentos potencialmente relacionados com agressões ao tecido hepático. A partir de agora, vamos começar a discutir as outras etiologias que foram pesquisadas.

Arbovírus

Os resultados apresentados na **tabela 36** indicam a frequência de cada arbovirose encontrada. Os dados revelam que a dengue foi a arbovirose mais frequente na população estudada, representando 3,4% (n=58) do total de casos analisados. A febre amarela e chikungunya, embora menos comuns, contribuíram com 0,4% (n=7) e 0,1% (n=2), respectivamente, para o total de arboviroses na amostra estudada.

Tabela 36: Percentual de casos de hepatites agudas por arbovírus na amostra total do estudo.

Arboviroses	Nº de Amostras	%
Chikungunya	2	0,1%
Febre Amarela	7	0,4%
Dengue	58	3,4%
Total	67	3,9%

Os resultados revelam uma distribuição heterogênea das arboviroses nas diferentes regiões do Brasil (**gráfico 14**). A dengue foi encontrada em todas as regiões, com maior representação na região Norte (n=22; 37,9% dos casos positivos para dengue). Chikungunya foi detectado em apenas 2 casos, um na região Centro-Oeste e outro na Sudeste. Casos de febre amarela (7) só foram encontrados na região Sul durante o período do estudo.

Considerada a arbovirose mais globalizada, a Dengue tem apresentado um crescimento dramático nos últimos 50 anos. Antes de 1970, era restrita a apenas cinco países, no entanto, de acordo com o estudo de JONES *et. al.* (2020), cerca de metade da população mundial está em risco de infecção por Dengue, com estimativas de 400 milhões de pessoas infectadas e 22.000 mortes registradas anualmente. No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico das Arboviroses de 2022, foram registrados 1.450.270 casos possíveis de Dengue, com uma incidência de 679,9 casos por 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, o país registrou 1.473 casos de dengue grave e 18.145 casos de dengue com sinais de alarme, com 1.016 óbitos confirmados (BRASIL, 2022). Até o mês de abril de 2023, foram registrados 899,5 mil casos de dengue e 333 óbitos pela doença, o que representa um aumento de 30% em comparação com os registros do mesmo período de 2022. Os estados com a maior incidência de casos no período foram: Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Paraná, Minas Gerais, Acre, Santa Catarina e Rondônia (BRASIL, 2023b).

Em relação a Febre Amarela, nosso estudo apresentou uma distribuição de 100% dos casos identificados na região Sul, sugerindo que a doença pode estar mais concentrada em determinadas áreas do país, possivelmente devido a fatores ambientais, comportamentais ou de exposição específicos a essa região. O estudo de SAKRCZENSKI *et. al.* (2022) evidencia que entre 2015 e 2020 houve uma distribuição heterogênea nas diferentes macrorregiões analisadas do Brasil. Notou-se uma maior prevalência na região Sudeste (n=2.225), seguida pela região Sul (n=42), Norte (n=21), Centro-Oeste (n=10) e Nordeste (n=4). Nos últimos anos, a região Sudeste registrou um número significativamente maior de casos, com exceção do ano de 2020, quando a região Sul liderou em número de notificações. O relatório do Ministério da Saúde, mostra que nas últimas décadas a transmissão da Febre Amarela expandiu-se

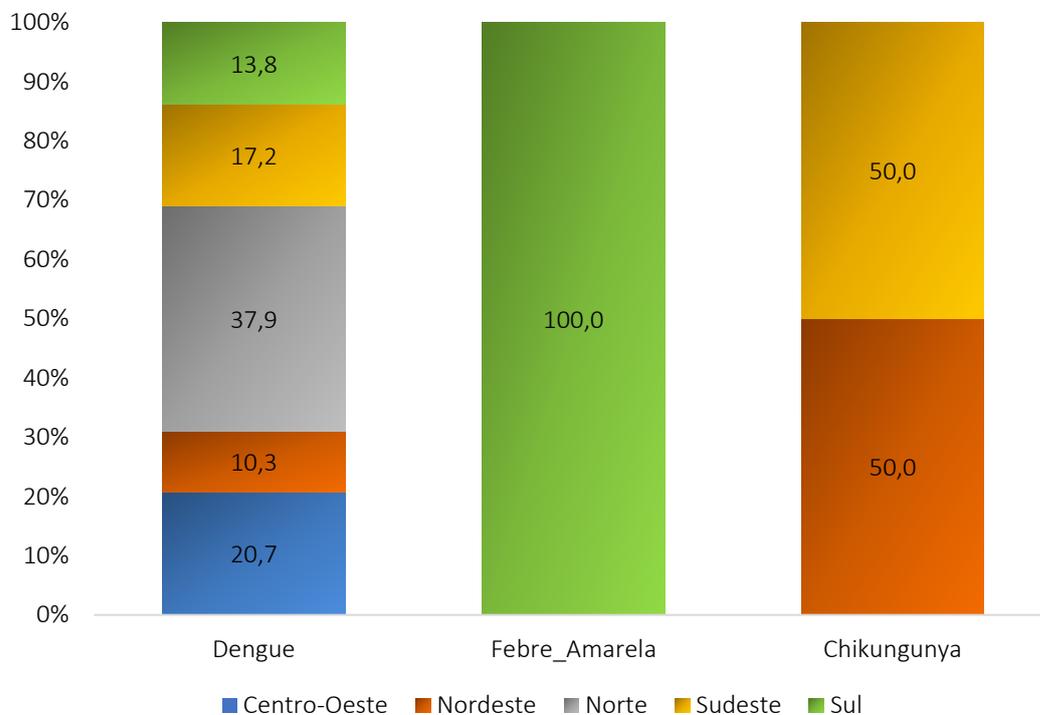
além dos limites da região Amazônica, com Bahia, Minas Gerais, São Paulo e Rio Grande do Sul destacando-se como os estados com maiores números de registros de casos humanos e/ou epizootias em Primatas Não Humanos (PNH) (MS, 2018).

Arboviroses não foram o principal foco deste estudo, que tinha como o seu principal objetivo analisar as características das hepatites causadas pelos cinco vírus hepatotrópicos clássicos, mas é importante lembrar que os quadros clínicos das hepatites virais agudas A-E e o de outros agentes infecciosos como arbovírus podem ser confundidos e alguns casos de arbovírus e de outros agentes infecciosos. Em particular com os arbovírus, sabemos que estes vírus são responsáveis por diferentes surtos e epidemias em nosso país, que ocorrem praticamente todos os anos por diferentes agentes. No informe semanal emitido no dia 18 de junho de 2024 pelo Centro de Operações de Emergências Sobre Dengue e Outras Arboviroses, a epidemia de dengue de deste ano já contava com 5.987.599 casos prováveis (BRASIL 2024a). Estes casos podem eventualmente ser encaminhados para atendimento em serviços que atendem casos suspeitos de hepatites virais.

Outras arboviroses que foram também relatadas no ano de 2024 foram Chikungunya, com 214.131 casos prováveis e Oropouche com 6.434 casos. Para Zika, foram descritos 8.466 casos prováveis (BRASIL 2024b). Casos de febre amarela são ainda registrados em diversos locais do país e em 2024 um primata não humano foi detectado em Bueno Brandão-MG, próximo à área silvestre e próximo de dois municípios paulistas com casos humanos recentes (BRASIL, 2024c). Finalmente, temos também o vírus Mayaro que é mais frequente na região amazônica, mas já foi encontrado em vários outros estados do Brasil (BRASIL, 2024d).

Todos estes vírus fazem parte do diagnóstico diferencial de quadros de hepatites infecciosas quando os vírus hepatotrópicos não são detectados.

Gráfico 14: Frequência da distribuição regional dos casos positivos de hepatites agudas por arbovírus no estudo.



Herpesviridae

Dos 1.727 pacientes estudados, 8,3% apresentaram resultado positivo para alguma infecção aguda pelos vírus da família *Herpesviridae* estudados. É importante salientar que apenas a detecção da anticorpos da classe IgM e do DNA viral circulante não são suficientes para certificar uma infecção aguda por estes vírus, sendo que o preenchimento dos desfechos dos casos pelos clínicos que os acompanharam foi muito importante para esta definição.

Os vírus *herpes simplex* (HSV) 1 e 2 foram os mais frequente com 56 (3,2%) casos. O vírus epstein barr e o citomegalovirus contribuíram com 2,4% (n=41) e 1,6% (n=28), respectivamente. As infecções menos comuns incluem o herpes 7, varicela zoster, herpes 6 e HHV 8, com frequências variando de 0,1% a 0,6%. Esses dados comprovam que os diferentes vírus da família *herpesviridae*

circulam na população estudada e são responsáveis por casos de hepatites agudas que poderiam ficar sem diagnóstico se não houvesse uma pesquisa ativa destes, pois os casos de síndrome da mononucleose-like entram como diagnóstico diferencial de casos de hepatites virais clássica (**tabela 37**).

O HSV, tanto em sua forma HSV-1 quanto em sua forma HSV-2, é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais frequente em nível mundial, atingindo uma taxa de soroprevalência de 80% em adultos (IVO, 2020; ENGELBERG *et al.*, 2003), não sendo surpreendente o encontro de vários casos em nossa população. Com base nas informações apresentadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação em 2022, durante o período de janeiro de 2019 a abril de 2020, a região Sudeste foi a que concentrou o maior número de internações e óbitos em decorrência da infecção herpética, sendo a região Norte a que manifestou o menor índice de internações. São Paulo foi o estado federativo que manifestou o maior número de internações (394) e óbitos (7) e o Acre apresentou apenas 2 internações (SOUZA, 2022).

A infecção pelo EBV também está ligada a uma alta prevalência global, causando desde a mononucleose infecciosa até doenças malignas. No entanto, no Brasil, há poucos estudos recentes voltados para compreender a importância dessa infecção em nosso país. Em São Paulo, foram observadas diferentes taxas de positividade para anticorpos anti-EBV em diferentes faixas etárias (CARVALHO *et al.*, 1973; PANNUTI, 1981). Outro estudo também realizado em São Paulo examinou a prevalência de anticorpos do EBV em indivíduos saudáveis e em pacientes com HIV: para o grupo de indivíduos saudáveis, a prevalência foi de 94,4%, enquanto para o grupo com HIV, foi de 100%. Provável infecção aguda pelo EBV, determinada pela presença conjunta de anticorpos IgM e EBV DNA e confirmada pela análise de desfecho realizada pelos clínicos locais, foi detectada em 2,4% da nossa amostragem, sendo mais prevalente na região Sudeste.

Relatórios brasileiros demonstraram diferentes taxas de prevalência de infecção por citomegalovirus em Santa Catarina (96,4%), Rio de Janeiro (78,7%) e São Paulo (84,8%) (SOUZA, 2011; SERRA, 2009). Em nossa população estudada a frequência desta infecção aguda foi de 1,6%, sendo 50% dos casos foram detectados na região Sudeste. Assim como para EBV, a infecção aguda

pelo CMV foi detectada pela presença de anticorpos da classe IgM, DHA circulante e principalmente pela análise de desfecho preenchida pelos clínicos.

A detecção de casos agudos de vírus varicela zoster (VZV) em 0,3% da nossa população ressalta a importância da procura destes vírus em populações de pacientes nas quais os outros agentes etiológicos não forem identificados. Um dos casos nos quais VZV estava com um quadro muito grave e a detecção precoce deste vírus permitiu o início rápido de tratamento com os antivirais adequados, com uma evolução muito boa.

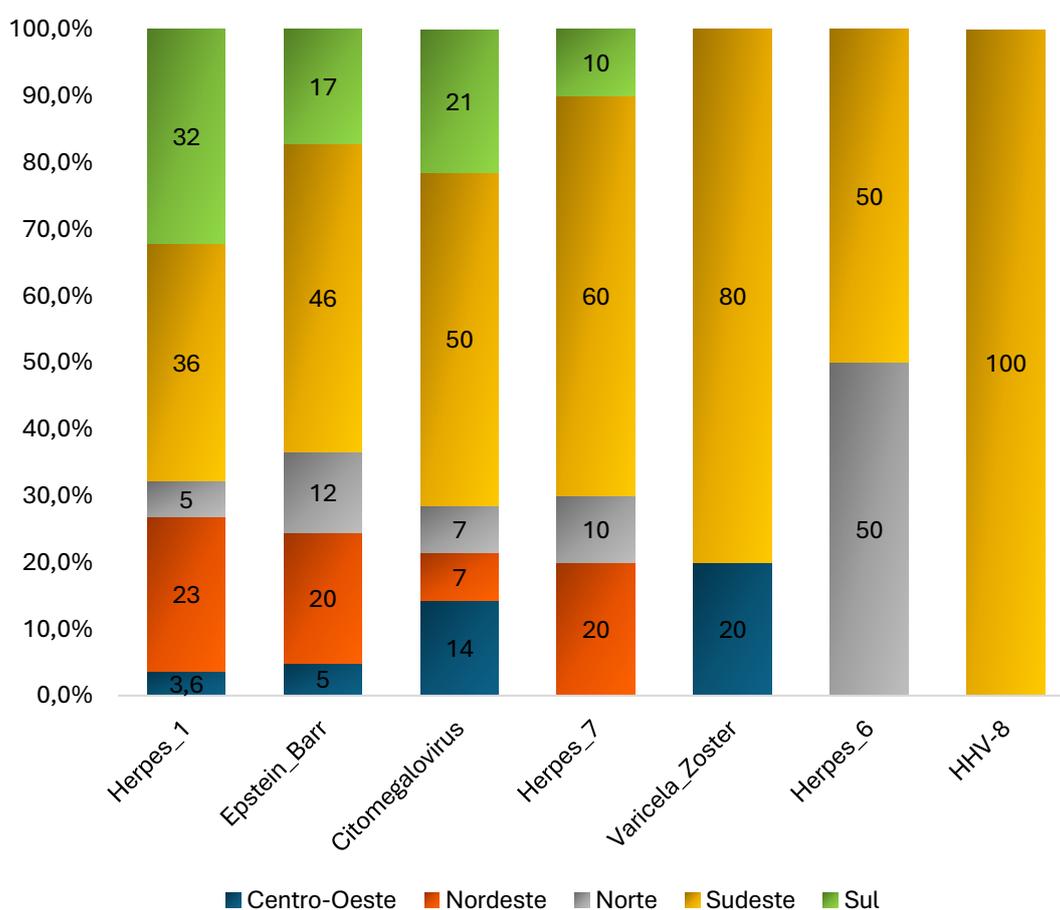
Outros agentes da família *herpesviridae* em nossa população foram detectados, como HHV 7 (0,6%), HHV 6 (0,1%) e HHV 8 (0,1%). Estes agentes podem explicar alguns dos casos de aumento de transaminases encontrados entre pacientes negativos para os vírus hepatotrópicos mais frequentes.

Tabela 37: Percentual de casos de hepatites agudas infectados por *herpesviridae* na amostra total do estudo.

<i>Herpesviridae</i>	Nº de Amostras	%
Herpes simplex	56	3,2%
Epstein Barr	41	2,4%
Citomegalovirus	28	1,6%
Herpes 7	10	0,6%
Varicela zoster	5	0,3%
Herpes 6	2	0,1%
Herpes 8	1	0,1%
Total	143	8,3%

Quanto à presença dessas infecções das diferentes regiões do Brasil, vemos no **gráfico 15** uma distribuição heterogênea dos vírus da família *herpesviridae* nas distintas regiões. A região sudeste foi a que apresentou a maior proporção de todos os herpesvírus estudados, talvez refletindo o maior número de pacientes recrutados. Alguns vírus só foram encontrados em duas regiões brasileiras, como varicela zoster, herpes 6 e herpes 8, porém tínhamos menos de 5 casos positivos em nossa amostra, o que pode ter influenciado esse dado.

Gráfico 15: Frequência de casos de hepatites agudas por *Herpesviridae* na amostra total do estudo por região.



Outros Agentes

Os resultados da **tabela 38** evidenciam a presença de outros agentes infecciosos na população estudada. Destes, a sífilis, causada pelo *Treponema pallidum*, é a mais comum, representando 1,62% dos casos, seguida pelo parvovírus B19 com 1,2%. A toxoplasmose, leptospirose e Sabiá arenavírus também foram encontrados em frequências baixas, contribuindo com 0,4%, 0,3% e 0,1%, respectivamente.

Em 2022, foram notificados no país 213.129 casos de sífilis adquirida (BRASIL, 2023c). Ao longo da série histórica, a taxa de detecção de Sífilis adquirida apresentou crescimento contínuo até 2018 e estabilidade em 2019, quando atingiu 77,9 casos por 100.000 habitantes. Em 2020, o impacto do covid-19 contribuiu para um declínio de 23,4% na taxa, em comparação com 2019. No entanto, em 2021 e 2022, as taxas de detecção de sífilis adquirida atingiram patamares superiores ao período pré-pandemia, com aumento de 23% entre 2021 e 2022, passando de 80,7 para 99,2 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, destacando a crescente incidência de sífilis e a necessidade de medidas eficazes de prevenção e controle para conter a disseminação da doença (BRASIL, 2023c).

É importante lembrar também que o Parvovírus B19 pode ser o agente etiológico responsável por alguns dos casos. Em nossa pesquisa, observamos uma frequência de 1,2% de casos agudos causados pelo Parvovírus B19 entre os casos com suspeita clínica de hepatite aguda. Este número é bem menor do que outros trabalhos realizados em doenças exantemáticas: FREITAS *et. al.* (1990) relataram uma prevalência de 43% em áreas urbanas de Belém; NASCIMENTO *et. al.* (1990) identificou 72% no Rio de Janeiro, e OLIVEIRA *et. al.* (2001) encontraram 32% entre pacientes com doença exantemática em Niterói-RJ. Mas casos de infecção por Parvovírus B19 podem fazer parte do diagnóstico diferencial de hepatites agudas quando se apresentam com predomínio de sintomas hepáticos, com aumento de transaminases e bilirrubinas e com um exantema pouco exuberante.

A Toxoplasmose, Leptospirose e Sabiá Arenavírus, embora menos comuns em nosso estudo, representam desafios adicionais para o diagnóstico diferencial entre casos de hepatites agudas.

Por meio de técnicas avançadas de sequenciamento de ácidos nucleicos de última geração, nosso estudo identificou dois casos fatais de infecção por Arenavírus, cujo diagnóstico não seria possível sem esta metodologia. Antes desses casos, apenas quatro infecções haviam sido registradas no Brasil, entre 1990 e 1999. Os resultados do estudo sugerem que, embora pouco documentada, a infecção pelo *Sabia mammarenavirus* brasileiro é uma das causas da síndrome da febre hemorrágica aguda. No Brasil, existem diversas febres hemorrágicas, desde doenças com milhares de casos relatados, como o dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue (DHF/DSS), até doenças mais raras, como a febre hemorrágica por *Sábria mammarenavirus* (FIGUEIREDO, 2006; de MELLO MALTA, 2020). Neste trabalho, a utilização da técnica de metagenômica RNA permitiu a detecção de infecções virais para as quais não existem outras metodologias de sequenciamento que podem ser utilizadas para o esclarecimento diagnóstico de casos mais difíceis, além de permitir o sequenciamento completo de genomas virais, como será descrito abaixo.

Tabela 38: Número de casos de hepatites agudas por outros agentes na amostra total do estudo.

Outros Vírus	Nº de Amostras	%
Sífilis	28	1,6%
Parvovirus	20	1,2%
Toxoplasmose	7	0,4%
Leptospirose	6	0,3%
Sabiá Arenavírus	2	0,1%
Total	63	3,6%

Hepatites não infecciosas

A presença de casos de hepatites não infecciosas na população estudada foi de 9,6% (n=166). A hepatite medicamentosa foi a forma mais frequente, contribuindo com 5,7% (n=99) dos casos, seguida pela hepatite auto-imune, com 2,3% (n=40). A hepatite alcoólica também foi encontrada, representando 1,6% (n=27) dos casos (**tabela 39**). Geralmente, a hepatite medicamentosa surge como um efeito colateral durante algum tratamento específico. Essa lesão hepática provocada por medicamentos é caracterizada por danos hepatocelulares, resultando no aumento das transaminases hepatocelulares e colestáticas e das bilirrubinas. Muitos medicamentos foram potencialmente associados com as hepatites medicamentosas.

Tabela 39: Número de casos de hepatites não infecciosas agudas na amostra total do estudo (n=166 casos).

Hepatite Não Viral	Nº de Amostras	%
Medicamentosa	99	5,7%
Auto-imune	40	2,3%
Alcoólica	27	1,6%
Total	166	9,6%

Genótipos dos vírus hepatotrópicos identificados nos casos de hepatites agudas e crônicas

Hepatite A aguda

Os dados relativos a genotipagem do vírus da hepatite A estão apontados na **tabela 40; figura 4**, revelando sua distribuição regional. Dos 108 casos diagnosticados, 81 foram submetidos ao processo de genotipagem, dos quais todos (100%) foram identificados como pertencentes ao genótipo IA. Os 24 casos restantes não puderam ser submetidos ao processo de genotipagem devido à insuficiência de volume amostral disponível para tal análise ou porque a carga viral detectada era muito baixa, não sendo possível realizar o sequenciamento. Nossos resultados estão em conformidade com estudos prévios, que indicam o genótipo IA como o mais prevalente em circulação no Brasil (DE PAULA *et al.*, 2002; DE PAULA *et al.*, 2004). Ressalta ainda a natureza endêmica da infecção pelo genótipo I no Brasil, sendo este o único país na América do Sul onde a presença dos subgenótipos IA e IB foi documentada (DE PAULA *et al.*, 2002, 2006; DEVALLE *et al.*, 2003; VILLAR *et al.*, 2004, 2006). O estudo de CHUFFI *et al.* em 2021 caracterizou as cepas de HAV envolvidas nos casos agudos de hepatite A identificados nos centros de referência da cidade de São Paulo, Brasil, durante um surto. Eles descobriram que dos 51 casos incluídos com IgM anti-HAV positivo, o subgenótipo IA do HAV foi identificado, sendo a maioria das cepas intimamente relacionada com aquelas isoladas em surtos ocorridos em diferentes países europeus em 2016 (EUROPEAN, 2018).

Tabela 40: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite A.

	HAV	
	Total	%
1a	81	100%

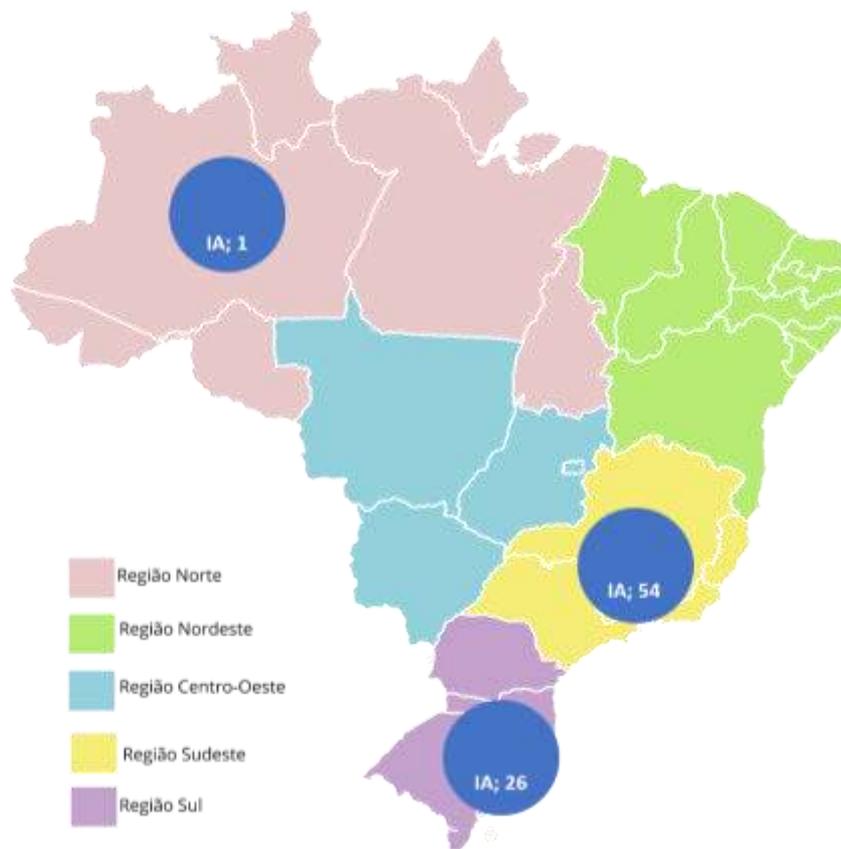


Figura 4: Caracterização dos genótipos da hepatite A aguda nas regiões brasileiras. Foi encontrado apenas o genótipo IA.

Hepatite B aguda

Os resultados da análise da distribuição de genótipos e subgenótipos do vírus da hepatite B aguda em diversas regiões do Brasil revelam padrões distintos, e são mostrados na **tabela 41; figura 5**. A região sudeste foi a que apresentou maior diversidade de genótipos, incluindo a presença exclusiva do subgenótipo F1b (n=1; 6,3%) e dos recombinantes A1/G (n=1; 6,3%), e F/G (n=1; 6,3%). Nossos resultados estão em concordância com outros estudos que indicam que o Brasil, com sua população altamente miscigenada, apresenta um padrão único de distribuição dos genótipos do HBV em comparação com outros países da América Latina. Os genótipos mais prevalentes entre os portadores do HBV neste contexto são A, D e F (TELES, 1999; DE CASTRO, 2000; ARAUJO, 2004; LAGO, 2019). As amostras avaliadas neste estudo mostraram a preponderância dos genótipos A, D e F nos pacientes diagnosticados com hepatite B aguda e crônica. Outros estudos sobre a distribuição dos genótipos e subgenótipos do HBV no Brasil e na Amazônia também relataram o predomínio dos genótipos A, D e F (MORAES, GOMES, NIEL, 1996; SITNIK *et al.*, 2004; ALCALDE *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2010; DIAS *et al.*, 2012). Segundo a pesquisa conduzida por WOLF *et al.* (2021), a prevalência aumentada do genótipo HBV-A é resultado da disseminação do HBV-A1 durante os séculos XVI ao XIX, impulsionada pelo comércio de escravizados africanos. Além disso, a introdução mais recente do HBV-A2 da Europa também contribuiu para a situação atual. O HBV-D é o segundo genótipo mais comum devido às migrações da Europa (especificamente, subgenótipo D3, mas também D2) e do Oriente Médio (D1) entre os séculos XIX e XX. Em contrapartida, o HBV-F (F1a, F1b, F2a, F2b, F3 e F4) foi disseminado pelos ameríndios em toda a América do Sul, incluindo o Brasil, através de migrações continentais que ocorreram há mais de três séculos. Foram também identificados dois casos agudos de HBV infectados pelo genótipo H no Maranhão, que só havia sido encontrado em um caso no Paraná anteriormente (BERTOLINI, *et al.*, 2012).

Tabela 41: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite B aguda.

	HBV Agudo	
	Total	%
A1	16	32%
A1/G	1	2%
A2	10	20%
D1	1	2%
D2	2	4%
D3	5	10%
D4	2	4%
F/G	1	2%
F1	2	4%
F1b	1	2%
F2	2	4%
F2a	4	8%
F4	1	2%
H	2	4%
Total	50	100%

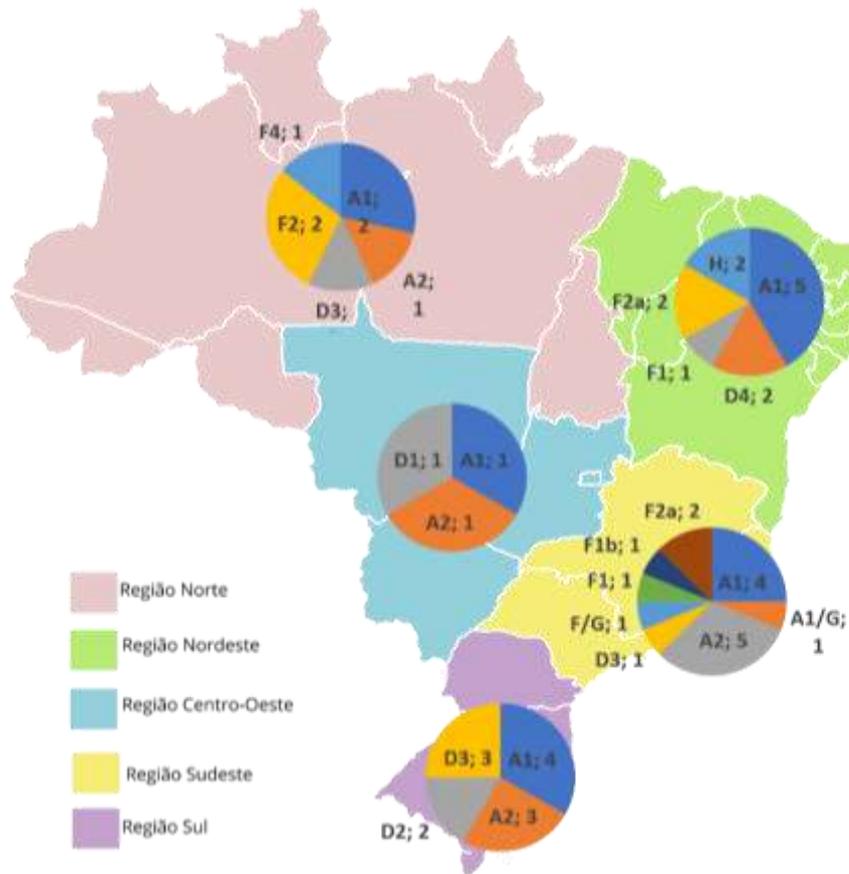


Figura 5: Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite B aguda nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região.

Hepatite B crônica

Na análise dos genótipos e subgenótipos do vírus da hepatite B crônica, podemos ver na **tabela 42** e na **figura 6** uma distribuição pouco diferente da encontrada nos casos agudos de hepatite B, mas os genótipos mais encontrados também foram A, D e F.

Tabela 42: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite B crônica.

	HBV Crônico	
	Total	%
A1	16	42%
A2	2	5%
C2	2	5%
D1	1	3%
D2	1	3%
D3	8	21%
F2	5	13%
F4	2	5%
G	1	3%
Total	38	100%

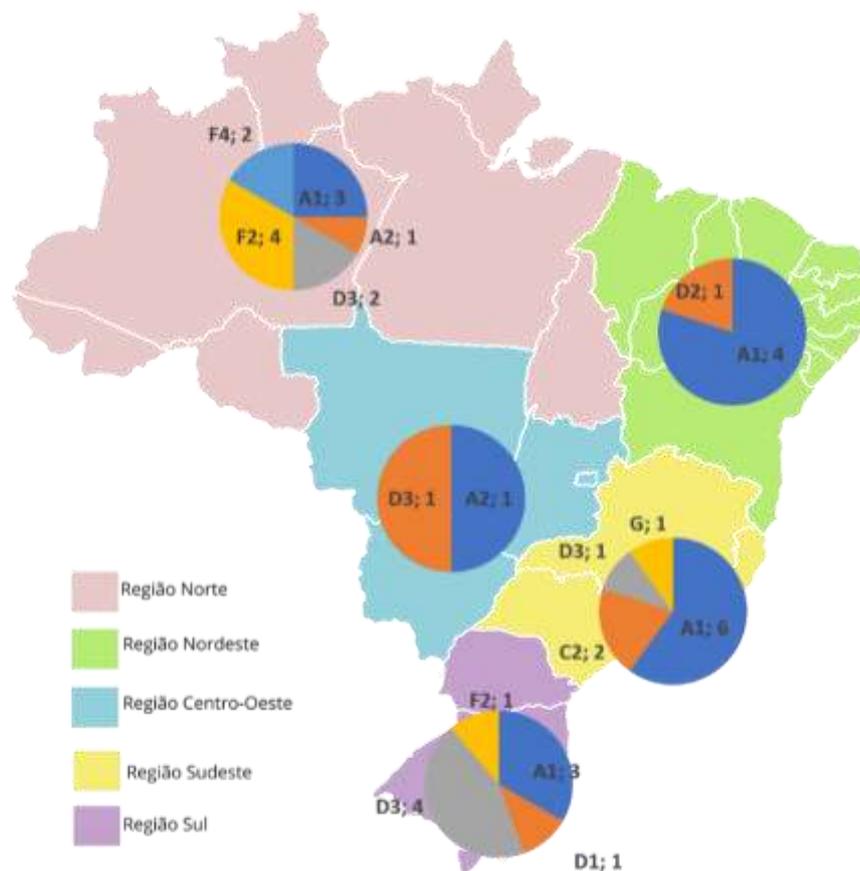


Figura 6: Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite B crônica nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região.

Hepatite C aguda

Os resultados relativos à hepatite C aguda revelam uma expressiva predominância dos genótipos 1a e 1b (80% dos casos positivos). Os genótipos 3a, 4 e 4a também foram encontrados, mas com frequências inferiores a 10% (**tabela 43; figura 7**). A genotipagem é de grande importância para o manejo clínico, pois auxilia nas decisões terapêuticas (RÉ, *et. al.*, 2007). Nossos achados corroboram com o estudo realizado por COUTINHO *et al.* em 2017, onde 79,10% das amostras dos pacientes incluídos em seu estudo correspondiam ao genótipo 1. Em geral, os genótipos 1, 2 e 3 possuem uma distribuição global e são predominantes no Brasil, sendo o genótipo 1 o mais prevalente (CAMPIOTTO, *et. al.*, 2005; FOCACCIA, *et. al.*, 2004). Em outros estudos brasileiros, a prevalência do genótipo 1 nas amostras testadas na Região Sudeste variou de 62,5% em São Paulo a 79,1% no Rio de Janeiro (CAMPIOTTO, *et. al.*, 2014). Houve também variação em outras partes do país, como de 52,6% no Estado do Paraná (CAMPIOTTO, *et. al.*, 2014) a 85% em Tocantins (SOUZA, *et. al.*, 2003). Em Belo Horizonte, PERONE *et al.* encontraram uma alta prevalência do genótipo 1 (78,4%), similar ao encontrado no Estado do Rio de Janeiro. Entre os portadores diagnosticados no Brasil que não apresentam o genótipo 1, o genótipo 3 é observado em aproximadamente 25% dos casos, enquanto 5% são diagnosticados com o genótipo 2 (MARTINS, *et. al.*, 2006). O genótipo 4 é comumente encontrado na África Central, no Egito e no Oriente Médio, e o fato de encontrá-lo em nosso estudo sugere uma migração desse genótipo para o nosso país. O genótipo 5 é prevalente na África do Sul, e o genótipo 6 na Ásia (NGUYEN, *et. al.*, 2005). Dos pacientes subgenotipados, o subtipo 1a foi o mais comum, seguido pelo 1b. Outros estudos também demonstraram uma predominância dos genótipos 1a e 1b, representando 60% das infecções no mundo (WHO, 1990).

Tabela 43: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite C aguda.

	HCV Agudo	
	Total	%
1a	34	62%
1b	10	18%
3a	4	7%
4	3	5%
4a	4	7%
Total	55	100%

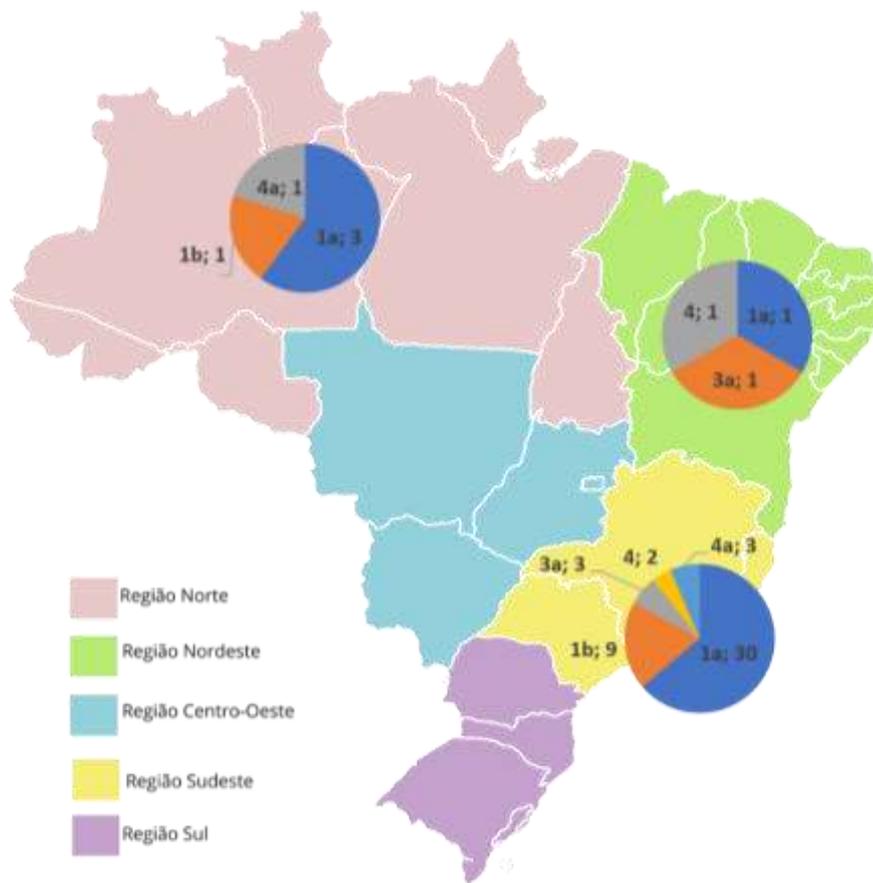


Figura 7: Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite C aguda nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região.

Hepatite C crônica

Na análise da hepatite C crônica, o genótipo 1 (subgenótipos 1a/1b) é o mais frequente, presente em 82% dos casos. Outros genótipos encontrados com frequências menores foram 2b, 3a e 4k (**tabela 44; figura 8**). É relevante destacar que, tanto na hepatite C aguda quanto na crônica, foi observada a presença do genótipo 4, o qual não é comum no Brasil. No entanto, também há relatos desse genótipo nas regiões sul e sudeste, conforme documentado em estudos anteriores em porcentagens baixas como em nosso estudo (PERONE *et al.*, 2008; CORVINO *et al.*, 2006).

Tabela 44: Frequência e distribuição genotípica regional do vírus da hepatite C crônica.

	HCV Crônico	
	Total	%
1a	31	55%
1b	15	27%
2b	1	2%
3a	8	14%
4k	1	2%
Total	56	100%

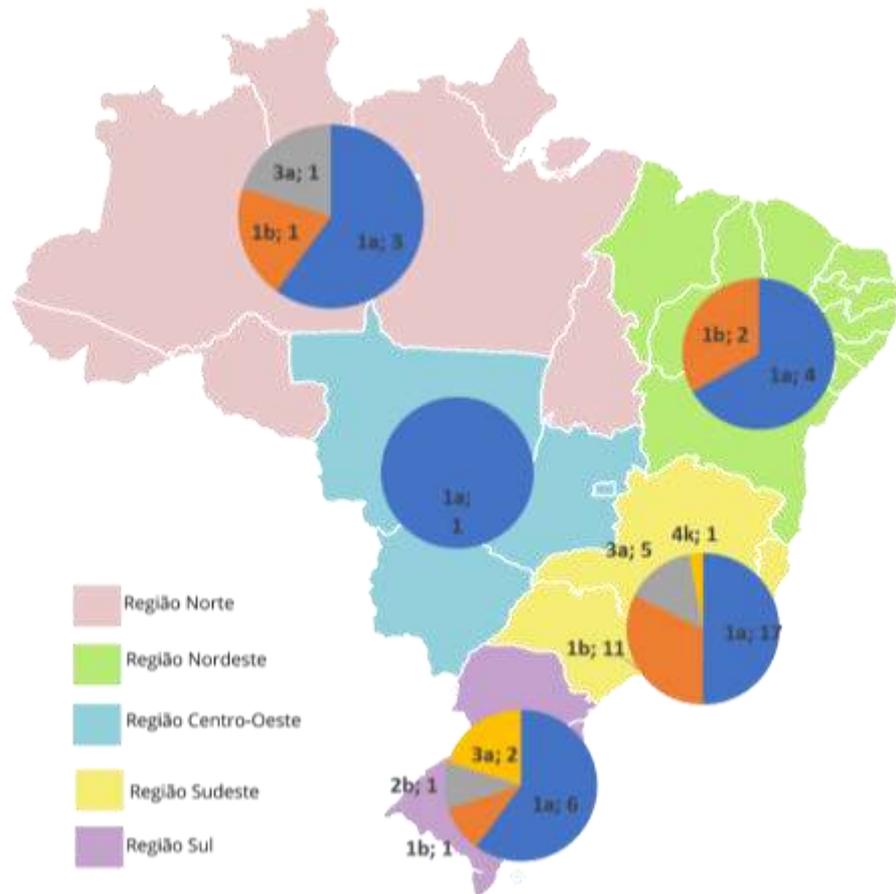


Figura 8: Caracterização dos genótipos e subgenótipos da hepatite C crônica nas regiões brasileiras. Os números absolutos estão mostrados ao lado de cada subgenótipo e as frequências estão representadas nos gráficos coloridos dentro de cada região.

Hepatite D (Delta) aguda

Dentre as 13 amostras diagnosticadas para HDV, foi possível realizar a genotipagem em 10 delas, resultando na identificação exclusiva do genótipo 3. Importante destacar que todas as amostras pertenciam à região Norte do país (**figura 9**). O genótipo HDV-1 não foi detectado, e o HDV-3, além de ser endêmico na região Norte, destaca-se por ser o mais divergente entre todos os genótipos e o mais prevalente no Brasil e na América do Sul (ALVARADO-MORA *et al.*, 2013).



Figura 9: Caracterização dos genótipos da hepatite D aguda nas regiões brasileiras. Foi encontrado apenas o genótipo 3.

Características clínico-epidemiológicas dos pacientes coinfectados pelo HIV

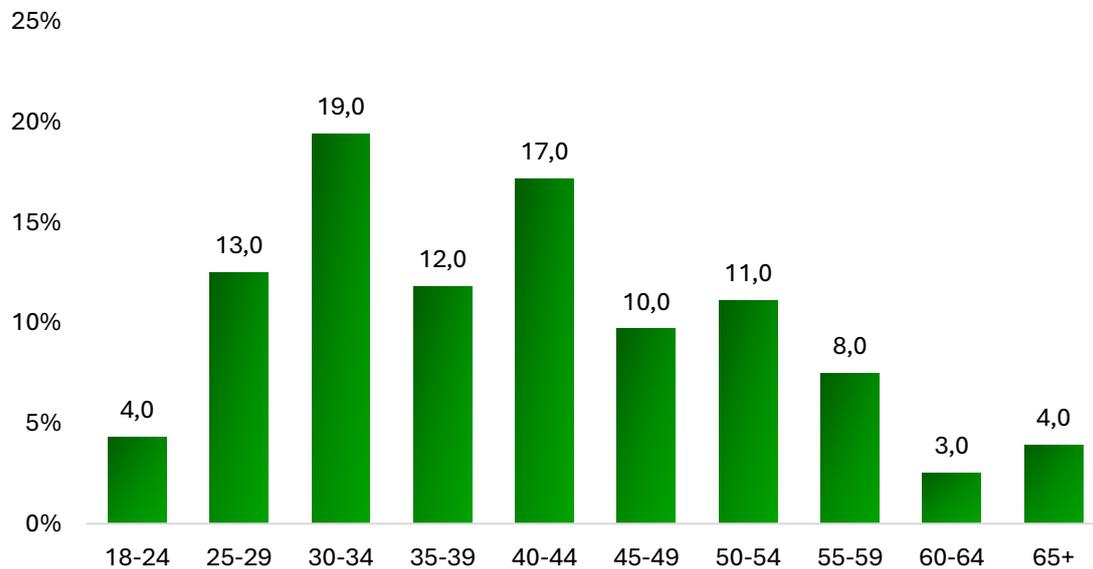
A distribuição dos casos de pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV em cada região brasileira está descrita na **tabela 45**.

Tabela 45: Distribuição regional da amostra de pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV.

Região	Nº de coletas por Região	Nº de casos de hepatites agudas com coinfeção por HIV	%
Sudeste	765	113	15%
Norte	240	60	25%
Centro-Oeste	125	45	36%
Sul	387	42	11%
Nordeste	210	19	9%
Total	1727	279	16%

A faixa etária mais representada neste grupo populacional é a de 30-34 anos, com 19,4% (n=54) do total de casos. No geral, 60,2% dos casos positivos encontram-se na faixa etária entre 25 e 44 anos, sendo menor do que 12% nas outras faixas etárias (**gráfico 16**).

Gráfico 16: Distribuição por faixa etária dos pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV do estudo (n=279).



A maioria dos casos coinfectados era do sexo masculino (n=220; 78,9%) e se identificavam como homens cisgênero (n=193; 70,3%). Em termos de orientação sexual, 60,4% (n=157) se declararam heterossexuais e 35,8% (n=93) como homossexuais. No aspecto racial, a maioria dos participantes é branca (n=82; 49,1%), seguida por pardos (n=57; 34,1%) e pretos (n=26; 15,6%). Quanto ao estado civil, a maioria é solteira (n= 170; 62,5%), seguida por casados (n=42; 15,4%) e aqueles em união estável (n=32; 11,8%). A grande maioria dos pacientes (n=266; 95,3%) reside em zona urbana (**tabela 46**).

Tabela 46: Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias sociodemográficas dos pacientes com hepatites agudas coinfetados pelo HIV do estudo (n=279).

	Nº de amostras	%
Sexo		
Masculino	220	78,9%
Feminino	59	21,2%
Total	279	21,2%
Identidade de Gênero		
Homem cis	196	70,3%
Mulher cis	61	21,9%
Ignorado	13	4,7%
Mulher trans	5	1,8%
Não binário	2	0,7%
Não se aplica	2	0,7%
Homem trans	0	0,0%
Total	279	100,0%
Orientação Sexual		
Heterossexual	157	60,4%
Homossexual	93	35,8%
Bissexual	9	3,5%
Outros	1	0,4%
Dados Ausentes	19	*
Total	260	100,0%
Raça/Cor		
Branca	82	49,1%
Parda	57	34,1%
Preta	26	15,6%

Continua _____

_____continuação

Amarela	2	1,2%
Dados Ausentes	112	*
Total	167	100,0%

Estado Civil

Solteiro	170	62,5%
Casado	42	15,4%
União Estável	32	11,8%
Divorciado	13	4,8%
Viúvo	10	3,7%
Separado	5	1,8%
Dados Ausentes	7	*
Total	272	100,0%

Característica Geográfica

zona urbana	266	95,3%
zona rural	13	4,7%
Total	279	100,0%

A **tabela 47** e o **gráfico 17** mostram os dados relacionados ao histórico de exposição.

Tabela 47: Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias do histórico de exposição dos pacientes com hepatites agudas coinfectados pelo HIV (n=279).

	Nº de amostras	%
Tem contato com caso confirmado ou suspeita de hepatite viral		
Não	263	94,3%
Sim	16	5,7%
Total	279	100,0%
Viajou recentemente		
Não	221	79,2%
Sim	58	20,8%
Total	279	100,0%
Tem acesso a esgoto e água tratada		
Não	48	17,2%
Sim	231	82,8%
Total	279	100,0%
Comeu frutos do mar crus ou malcozidos		
Não	213	76,3%
Sim	66	23,7%
Total	279	100,0%
Contato com alguém procedente do exterior ou de outra região do Brasil		
Não	251	90,0%
Sim	28	10,0%
Total	279	100,0%
Utilizou medicamentos injetáveis		
Não	202	72,4%
Sim, mais de 6 meses	13	4,7%
Sim, menos de 6 meses	64	22,9%
Total	279	100,0%
Utilizou algum outro tipo de medicamento para algum tratamento específico		
Não	84	30,1%
Sim, mais de 6 meses	53	19,0%
Sim, menos de 6 meses	142	50,9%
Total	279	100,0%
Utilizou medicamento contendo paracetamol nos últimos 7 dias		
Não	228	83,2%
Sim	46	16,8%

Continua _____

_____continuação

Ausência de Dados	5	*
Total	274	100,0%
Utilizou algum medicamento natural		
Não	211	75,6%
Sim, mais de 6 meses	17	6,1%
Sim, menos de 6 meses	51	18,3%
Total	279	100,0%
Utilizou algum tipo de suplemento alimentar		
Não	232	83,2%
Sim, mais de 6 meses	16	5,7%
Sim, menos de 6 meses	31	11,1%
Total	279	100,0%
Tatuagem/Piercing		
Não	139	50,0%
Sim, mais de 6 meses	126	45,3%
Sim, menos de 6 meses	13	4,7%
Ausência de Dados	1	*
Total	278	100,0%
Acupuntura		
Não	265	95,0%
Sim, mais de 6 meses	11	3,9%
Sim, menos de 6 meses	3	1,1%
Total	279	100,0%
Tratamento cirúrgico		
Não	183	65,6%
Sim, mais de 6 meses	85	30,5%
Sim, menos de 6 meses	11	3,9%
Total	279	100,0%
Tratamento Dentário		
Não	114	40,9%
Sim, mais de 6 meses	134	48,0%
Sim, menos de 6 meses	31	11,1%
Total	279	100,0%
Transplante		
Não	279	100,0%
Sim, mais de 6 meses	*	*
Sim, menos de 6 meses	*	*
Total	279	100,0%
Hemodiálise		
Não	277	99,3%

Continua_____

_____continuação

Sim, mais de 6 meses	1	0,4%
Sim, menos de 6 meses	1	0,4%
Total	279	100,0%

Acidente com material biológico

Não	272	97,5%
Sim, mais de 6 meses	4	1,4%
Sim, menos de 6 meses	3	1,1%
Total	279	100,0%

PrEP

Não	275	98,6%
Sim	4	1,4%
Total	279	100,0%

PEP

Não	257	92,1%
Sim	22	7,9%
Total	279	100,0%

TARV

Não	165	59,1%
Sim	114	40,9%
Total	279	100,0%

Fez uso de drogas injetáveis

Não	253	92,7%
Sim, mais de 6 meses	12	4,4%
Sim, menos de 6 meses	8	2,9%
Ausência de Dados	6	*
Total	273	100,0%

Fez uso de drogas inaláveis (por exemplo: maconha, cocaína, merla e/ou crack)

Não	182	67,7%
Sim, mais de 6 meses	31	11,5%
Sim, menos de 6 meses	56	20,8%
Ausência de Dados	10	*
Total	269	100,0%

Consome bebidas alcoólicas

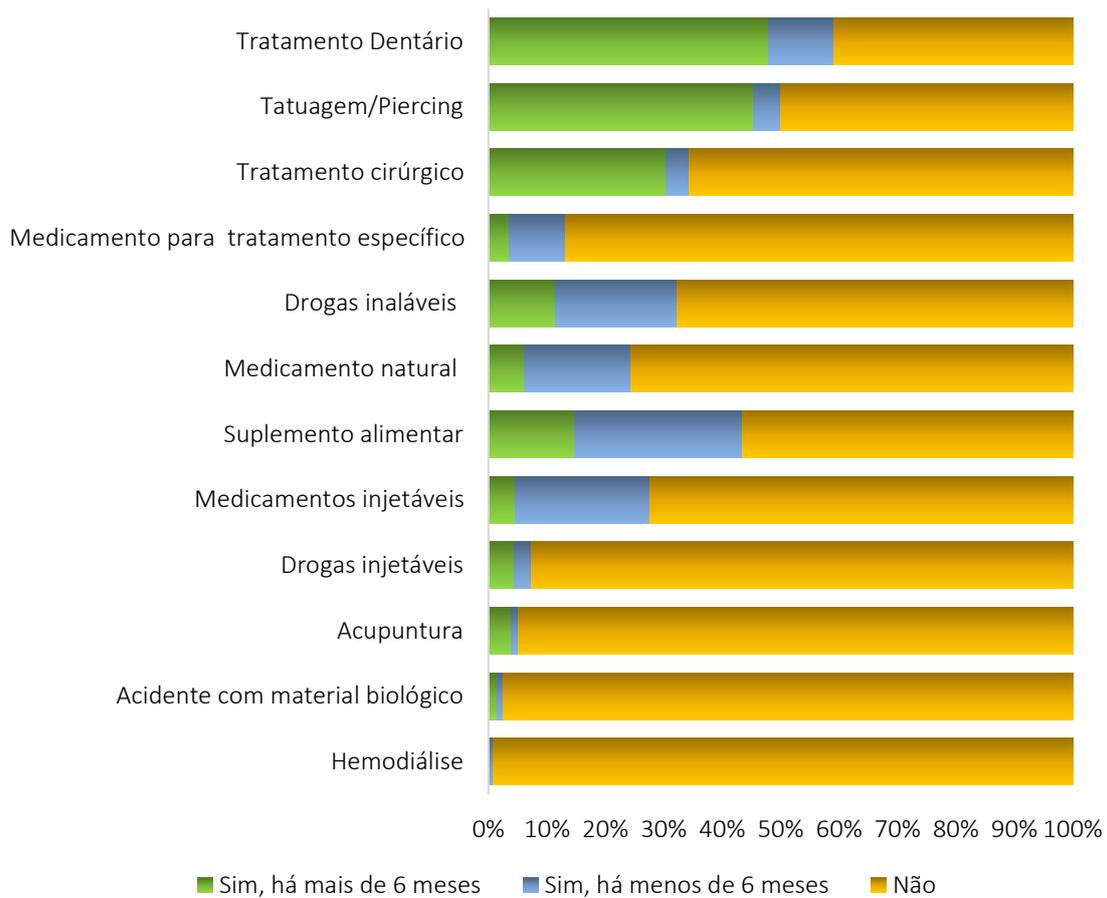
2x por semana	24	8,6%
Nunca	88	31,7%
4x por semana ou mais	29	10,4%
Raramente	71	25,5%
3x por semana	16	5,8%
1x por semana	50	18,0%

Continua_____

_____continuação

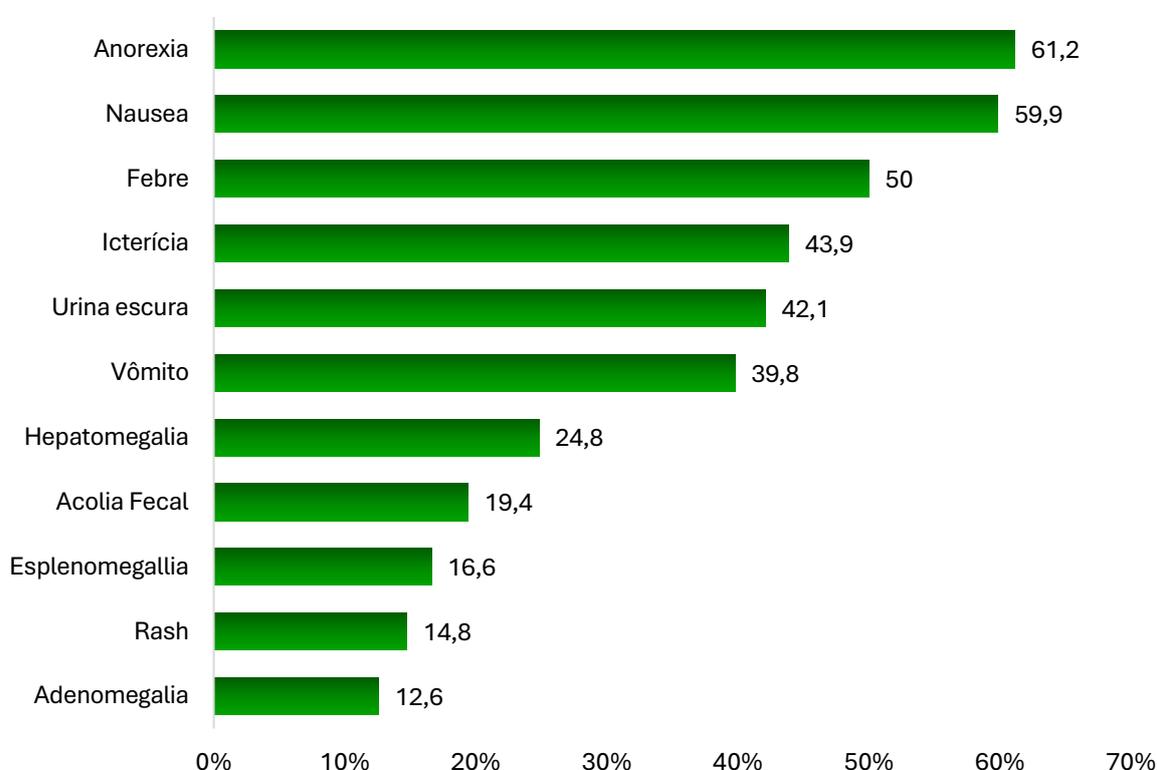
Dados Ausentes	1	*
Total	278	100,0%
Dose de bebida alcoólica		
1 dose	39	20,5%
2 doses	44	23,2%
3 doses	28	14,7%
4 doses ou mais	79	41,6%
Dados ausentes	89	*
Total	190	100,0%

Gráfico 17: Percentual de respostas válidas nas diferentes categorias do histórico de exposição dos pacientes com hepatites agudas coinfetados pelo HIV (n=279).



A análise das características clínicas está descrita no **gráfico 18**. Os cinco sintomas mais comuns foram os mesmos encontrados nos pacientes mono infectados: anorexia (n=170; 61,2%), náusea (n=167;59,9%), febre (n=139; 50,0%), icterícia (n=122; 43,9%) e urina escura (n=117; 42,1%).

Gráfico 18: Percentual de respostas válidas na categoria sintomas dos pacientes com hepatites agudas coinfectedados pelo HIV do estudo (n=279).



Em relação aos pacientes coinfectedados pelo HIV, que apresentaram casos suspeitos de hepatite aguda cujos diagnósticos virais foram positivos, destaca-se a elevada frequência de sífilis, que foi identificada em 85 pacientes (**30,5%**). Esta taxa foi superior às encontradas em outras pesquisas realizadas no Brasil. Por exemplo, SCHUELTER *et al.* (2017) identificaram uma taxa de 19,7% dessa coinfeção entre trabalhadores do sexo, enquanto SIMÕES *et al.* (2022) encontraram uma taxa de 10,6% entre pessoas que começaram a terapia antirretroviral em Belo Horizonte, Minas Gerais. Além disso, citomegalovírus e

Herpes simplex apresentaram uma frequência de 12,9% cada (n=36). Além dessas, outras infecções foram observadas, incluindo **HCV (n=44; 15,8%), HAV (n=21; 7,5%), HBV crônico (n=21; 7,5%)**, epstein barr (n=23; 8,2%), parvovírus (n=13; 4,7%), adenovirus (n=7; 2,5%), e diversas outras, cada uma contribuindo para a complexidade do quadro clínico, e descritas no gráfico 19. A frequência de coinfeção por HIV/HCV (15,8%) corroborou com diversos estudos realizados no Brasil e em outras regiões do mundo. Estes estudos indicam que a prevalência da coinfeção HCV/HIV varia de 15% a 30% (SHERMAN, 2002; CASEIRO, 2004; MOTTA, 2004; MENDES-CORRÊIA, 2001; MONTEIRO, 2003; AMIN, 2004). Um fator de risco primordial associado à aquisição do HCV, conforme identificado em algumas pesquisas, é o uso de drogas injetáveis ilícitas (MOTTA, 2004; MONTEIRO, 2003; THOMAS, 2002; SEGURADO, 2004). Em outro estudo transversal realizado em três ambulatórios especializados no tratamento de doenças infecciosas em Ribeirão Preto, SP, Brasil, revelou a prevalência de coinfeções e comorbidades em PVHA. De um total de 498 prontuários de pacientes registrados entre dezembro de 2004 e junho de 2010, 13,7% apresentavam coinfeção por HIV/HCV. A média de idade dos pacientes era de 39 anos, com 59,2% do sexo masculino (RIGHETTO, 2014).

Por fim, a análise das prevalências de outras coinfeções em nosso detectou que houve uma distribuição semelhante entre os grupos coinfectados pelo **HIV/HCV crônico (7,9%) e HIV/HBV crônico (7,5%)**. FARIAS *et. al.*, 2010, ao investigar as características epidemiológicas dos casos de HIV/HBV e ou HIV/HCV entre residentes no estado de São Paulo, conforme notificado no Sinan, identificou que, entre os 46.969 casos notificados de hepatites virais, 2,8% correspondiam a casos de coinfeção HIV/HBV, 6,45% de coinfeção HIV/HCV e 0,43% de coinfeção HIV/HBV/VHC. Além disso, em todas as coinfeções (HIV/HBV, HIV/HCV, HIV/HBV/HCV), observou-se uma predominância de casos no sexo masculino, com idade igual ou superior a 40 anos e de pele branca. No estudo de MENDES-CORRÊIA, 2000, ao avaliar a prevalência da infecção causada pelo HBV e ou HCV em um grupo de pacientes infectados pelo HIV e acompanhados em uma única instituição desde 1996, observou que, dos 1.693 pacientes testados para HBV, 654 (38,6%) e 96 (5,7%) eram anti-HBc total e HBsAg positivos, respectivamente. Dos 1.457 pacientes testados para HCV, 258

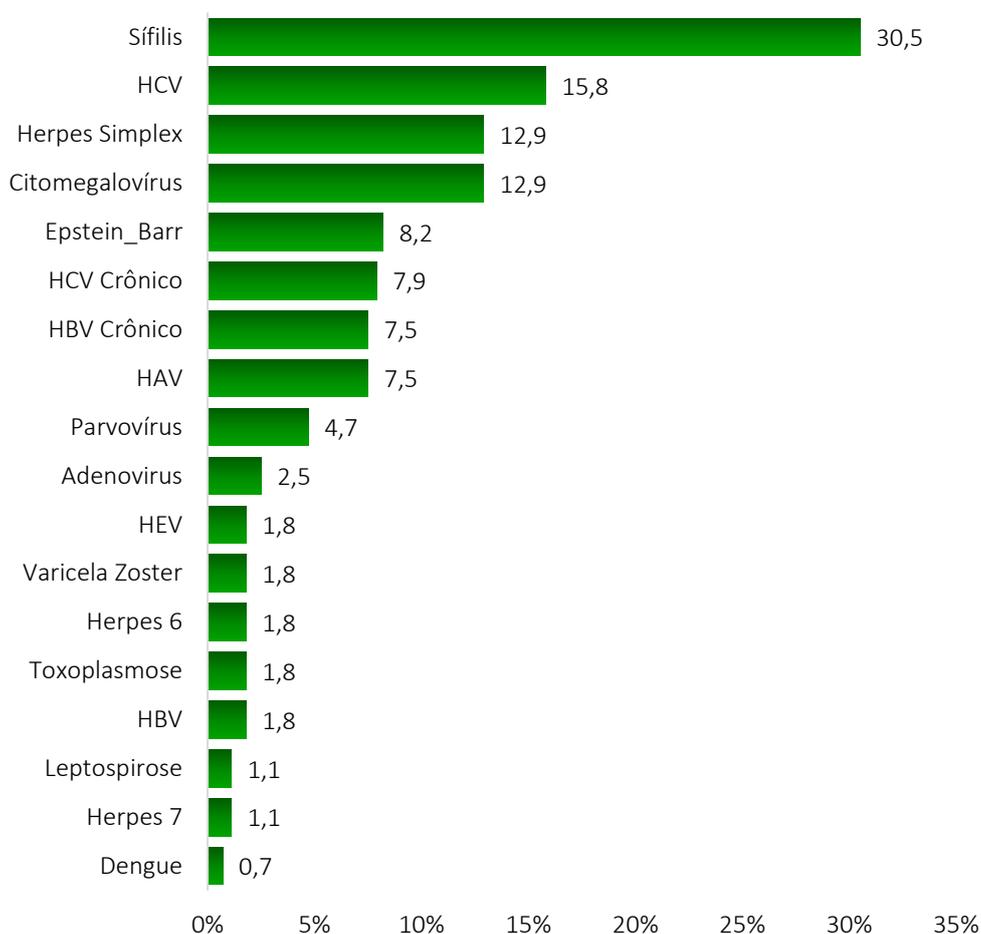
(17,7%) eram anti-HCV positivos. 82 desses pacientes realizaram PCR para HCV e 81 foram positivos (98%). Dos 1.411 pacientes testados para ambos os vírus HBV e HCV 26 (1,8%) foram positivos para ambos os vírus (MENDES-CORRÊA, 2000). Já no estudo de PUGLIA, 2016, foi destacado pela primeira vez que as características clínicas e imunológicas dos pacientes coinfectados com HIV/HBV são mais graves em comparação com aqueles coinfectados com HIV/HCV e pacientes com HIV monoinfectado no momento do diagnóstico do HIV. O estudo observou que, de um total de 1.354 novos diagnósticos de HIV, 1.188 (87,7%) eram de HIV isolado, 106 (7,8%) de HIV/HCV, 56 (4,1%) de HIV/HBV e 4 (0,33%) de HIV/HCV/HBV. Pacientes coinfectados com HIV/HBV apresentaram características clínicas e imunológicas mais desfavoráveis do que aqueles com HIV isolado e HIV/HCV. Na nossa população, não tivemos nenhum caso de coinfeção crônica HIV, HBV e HCV.

A infecção aguda pelo HAV pode afetar a carga viral do HIV em PVHA e a interação entre os dois vírus pode prolongar a viremia do HAV, aumentando a transmissão da infecção (MCLAUGHLIN *et al.*, 2021). Pessoas vivendo com HIV/aids que têm doença hepática subjacente correm maior risco de contrair infecção grave pelo HAV do que pessoas que têm apenas infecção pelo HAV. Isto pode incluir disfunção mais profunda da função hepática e viremia prolongada (GALLEGO, *et al.*, 2011). Estes dois trabalhos reforçam a necessidade de imunizar as PVHA contra a hepatite A, já que demonstramos em nossa população que esta coinfeção é frequente.

A taxa de coinfeção por HIV/HEV, assim como a coinfeção HIV/HBV agudo, foi de 1,8%. A prevalência de HIV/HEV agudo em nosso estudo está em concordância com os resultados de pesquisas anteriores realizadas em diversas populações. Por exemplo, o estudo de SARMENTO *et al.*, 2017, investigou a prevalência da infecção por HEV em 404 indivíduos portadores de HIV na região amazônica brasileira, encontrando uma soroprevalência geral de 3,96% (com 1,73% para anti-HEV IgM e 2,23% para anti-HEV IgG). Além disso, BORTOLIERO *et al.*, 2006, examinando doadores de sangue em Londrina, estado do Paraná, identificaram uma positividade de 2,3% para anti-HEV IgG. Em outra pesquisa, amostras coletadas de catadores de material reciclável em Goiânia apresentaram positividade de 5,1% para anti-HEV IgG (MARTINS *et al.*,

2013). Um estudo mais amplo, considerando amostras de pacientes atendidos em laboratórios clínicos nas regiões Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil, revelou uma positividade de 4,9% para anti-HEV IgM e 2,1% para anti-HEV IgG (PASSOS-CASTILHO *et al.*, 2015).

Gráfico 19: Percentual de respostas válidas nas infecções dos pacientes coinfetados pelo HIV do estudo (n=279).



Análise dos genomas completos recuperados pela metodologia de metagenômica

A técnica de metagenômica empregada nas amostras do projeto permitiu que recuperássemos genomas completos e parciais da maioria dos vírus de RNA identificados na coorte. As amostras com maior carga viral tornaram possível a recuperação dos genomas completos dos agentes etiológicos causadores das hepatites, entre os quais destacam-se: 33 genomas do Vírus da Hepatite A, 17 genomas do Vírus da Hepatite B, 21 genomas do Vírus da Hepatite C e 1 genoma do Vírus de Hepatite Delta. Além destes, foram recuperados genomas completos para Pegivirus C (n=65), Vírus da Imunodeficiência Humana (n=34) e Vírus da Dengue (n=3). Todos os genomas recuperados neste projeto serão disponibilizados no banco público de sequências Genbank do *National Center For Biotechnology and Information* (NCBI), após a publicação científica relacionada.

Os resultados das classificações dos diferentes vírus em seus clados, genótipos, subgenótipos ou subtipos estão descritos neste relatório, mas outras análises referentes a outras propriedades biológicas dos isolados, como diferenças em resistência ao tratamento, imunogenicidade e presença de deleções ou inserções ainda então sendo avaliadas.

Com os genomas completos ou parciais, foi possível genotipar precisamente as variantes virais, assim como identificar recombinantes e variações atípicas que estão sob estudos adicionais. Entre as dignas de nota, podemos citar uma deleção de um nucleotídeo (1.397) nunca reportada na proteína do capsídeo e antígenos VP2 do vírus da hepatite A presente em uma amostra de São José dos Campos/SP.

Evolução e filogenia

Os genomas dos vírus da hepatite A, B e C foram comparados aos genomas públicos disponíveis no banco público de sequências NCBI para entendimento de suas respectivas diversidade e evolução. Nem todas as amostras positivas para esses vírus puderam ser analisadas pela metagenômica e, por isso, nem todos os genótipos e subgenótipos descritos no estudo estão representados nas árvores filogenéticas.

Para os genomas de hepatite A, similaridades de 99,91% a 95,7% foram identificadas com genomas públicos, sendo que a análise do alinhamento múltiplo completo apresentou similaridades de 99,9% a 80,3%. Podemos notar pela árvore filogenética (**figura 10**) que todos os genomas recuperados neste projeto estão robustamente classificados como genótipo IA, com a identificação de dois subgrupos: um grupo maior de sequências cosmopolitas agrupado com genomas da América do Sul, América do Norte, Europa e muitas sequências do Brasil; e um segundo grupo com menos sequências do Brasil, juntamente com sequências da Ásia e da América do Sul.

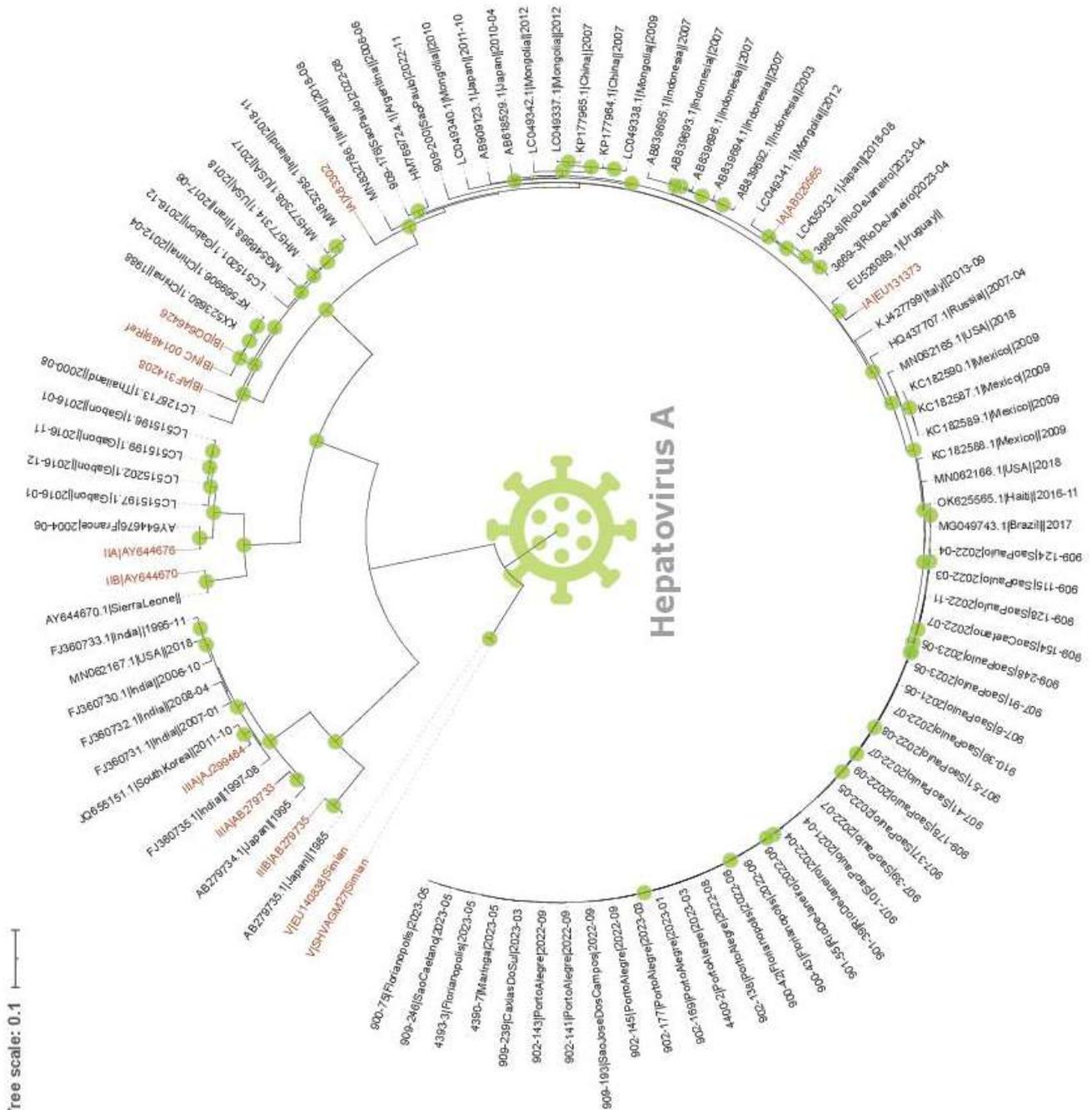


Figura 10: Árvore filogenética enraizada baseada em genomas completos do vírus da hepatite A reconstruída utilizando *maximum likelihood*. Nomes em vermelho são as amostras com genótipo de referência. Braços com suporte de *bootstrap* acima de 70% são sinalizados com círculo verde próximo ao braço correspondente.

Para os genomas do vírus da hepatite B, foram identificadas similaridades de 99,7% a 96% com genomas públicos, sendo que a análise de alinhamento múltiplo apresentou similaridades entre 99,8% e 82,7%. A análise filogenética dos genomas de HBV indicam genótipos A, C, D, F e G para as sequências recuperadas de pacientes brasileiros, sendo possível identificar os subtipos A1, A2, D2, D3 e F4 (**Figura 11**).

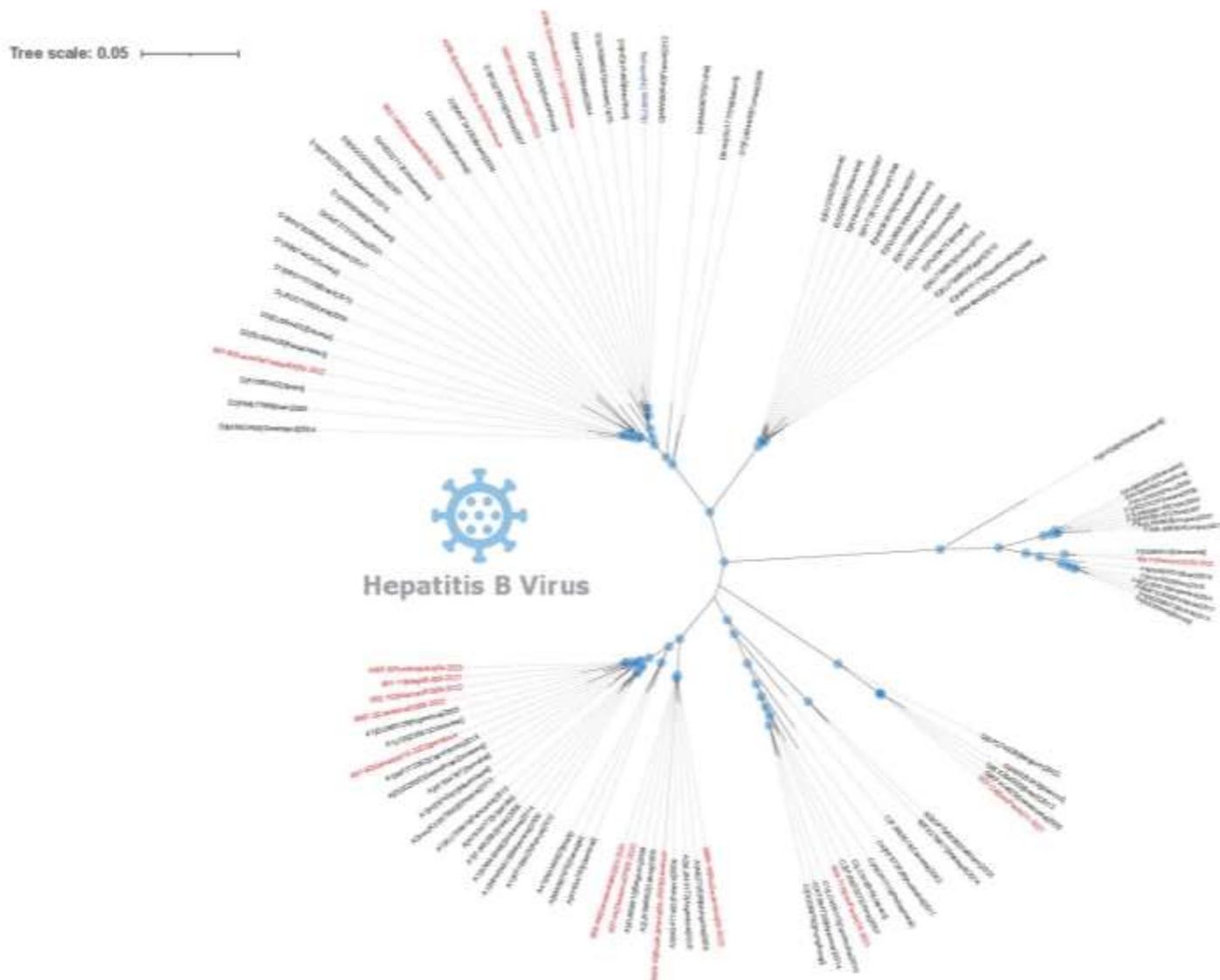


Figura 11: Árvore não enraizada de genomas do vírus da hepatite B reconstruída utilizando *maximum likelihood*. Nomes destacados em vermelho representam os genomas recuperados de amostras do projeto, enquanto o destaque em azul indica a sequência de referência.

Para os genomas do vírus da hepatite C, foram identificadas similaridades de 99,5% a 90,2% com genomas públicos, sendo que a análise de alinhamento múltiplo apresentou similaridades entre 99,6% e 61,8%. A análise filogenética dos genomas de HCV indicam genótipos 1 e 3, sendo possível identificar subgenótipos 1a, 1b e 3a (**Figura 12**).

Tree scale: 0.1

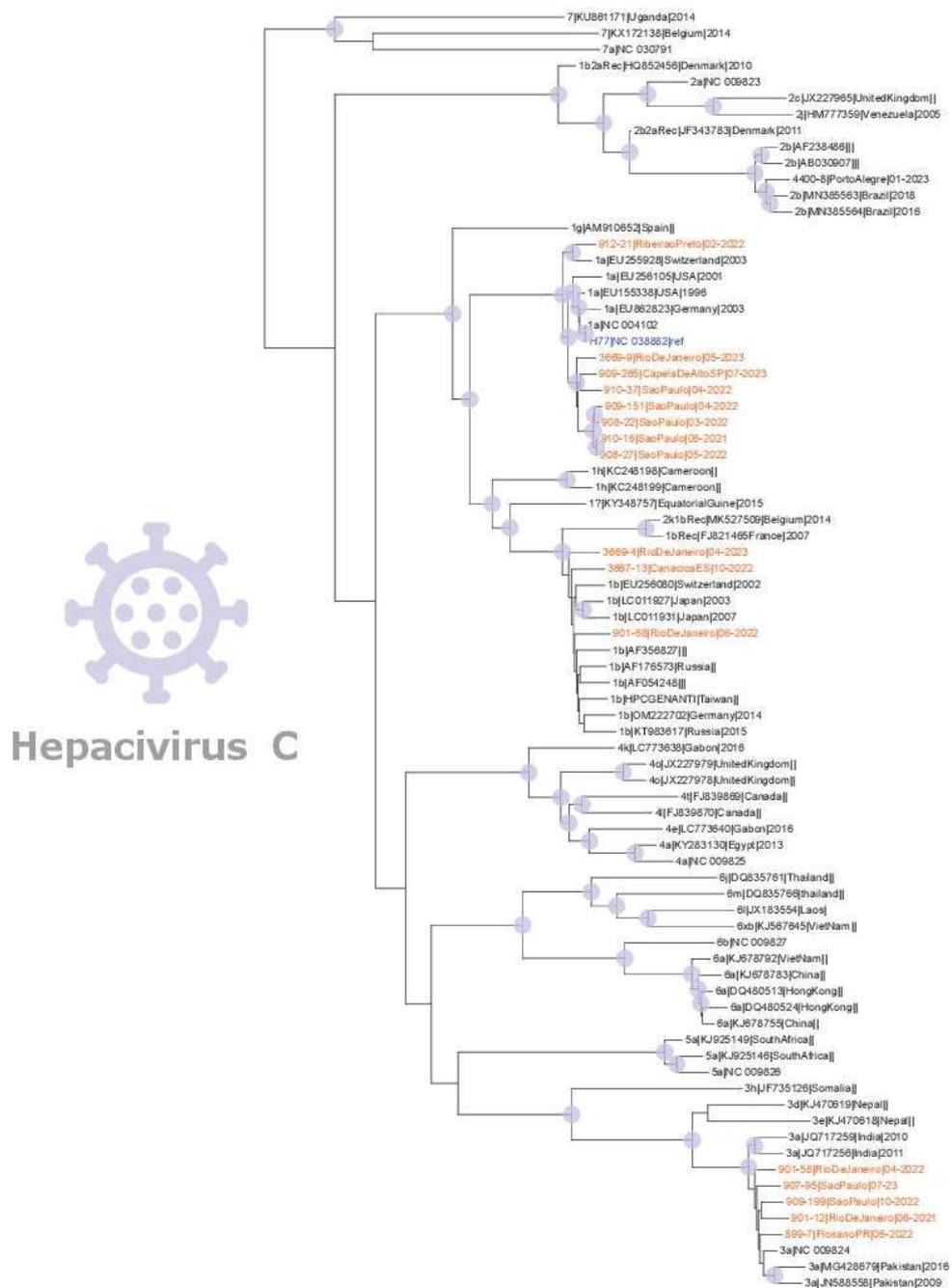


Figura 12: Árvore filogenética não enraizada de genomas do vírus da hepatite C reconstruída utilizando *maximum likelihood*. Nomes destacados em vermelho representam os genomas recuperados de amostras do projeto, enquanto o destaque em azul indica a sequência de referência do vírus. Braços com suporte de *bootstrap* acima de 70% são sinalizados através do círculo roxo próximo ao braço correspondente.

Referências

- AMIN, J. *et al.* HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. **HIV Med**, 5 (3): 174-179, 2004.
- AHMED, R.; GREEN, K.; LITOVSKY, S.; DIFFALHA, S.A. Fulminating herpes simplex hepatitis. **Autops Case Rep**,14;12: e 2021410, 2022.
- ALVES, C.; BRANCO, C. CUNHA, C. Hepatitis delta virus: A peculiar virus. **Adv. Virol**, p. 1–11, 2013.
- ALCALDE, R.; MELO, F. L.; NISHIYA, A.; FERREIRA, S. C.; LANGHI, M. D.; FERNANDES, S. S.; MARCONDES, L. A.; DUARTE, A. J. S.; CASSEB, J. Distribution of hepatitis B virus genotypes and viral load levels in Brazilian chronically infected patients in São Paulo City. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 51, n. 5, p. 269– 272, 2009.
- ALVARADO-MORA, M. V. E REBELLO PINHO, J. R. Distribution of HBV genotypes in Latin America. **Antivir Ther**,18(3 Pt B):459-65, 2013.
- ARAUJO, N.M.; MELLO, F.C.; YOSHIDA, C.F.; NIEL, C.; GOMES, S.A. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. **Arch Virol**, 149 (7): 1383-1395, 2004.
- ARMSTRONG, G.L.; BELL, B.P. Infecções pelo vírus da hepatite A nos Estados Unidos: estimativas baseadas em modelos e implicações para a imunização infantil. **Pediatria**, 109:839–845, 2002.
- ASSIS, S. B. *et al.* Prevalência da infecção pelos vírus das hepatites A e E em escolares de município da Amazônia Matogrossense. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 2, p. 155–158, 2002.
- BARROS, L.M.F. *et al.* Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: Inheritance from African slaves? **Virus research**, v. 160, n. 1–2, p. 333–339, 2011.
- BARONE, A.A. Hepatites por outros Vírus. In: Hepatites Agudas e Crônicas. Luiz Caetano da Silva (org). São Paulo: Editora: **Savier**, p. 267-273, 2003.
- BRAGA, W.S.M.; CASTILHO, M.C.; BORGES, F.G.; LEÃO, J.R.T.; MARTINHO, A.C.S.; RODRIGUES, I.S.; *et al.* Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon: far from a vanishing disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, 45(6):691-5, 2012.

BELL, A. *et al.* An outbreak of hepatitis A among young men associated with having sex in public venues. **Communicable disease and public health**, v. 4, p. 163-170, 2001.

BENZAKEN, A. *et al.* Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. **Journal of hepatology**, v. 68, p. S193, 2018.

BENSABATH, G.; CARTÁGENES, P.R.R.B.; DIAS, S.L.B.; CRESCENTE, J.A.B.; MIRANDA, E.C.B. Hepatites por vírus. In: Leão RNQ, editor. Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico. São Paulo: **CEJUP**, p.313-54, 1997.

BERNAL, W. *et al.* Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. **Journal of hepatology**, v. 59, n. 1, p. 74–80, 2013.

BERTOLINI, D. A.; GOMES-GOUVÊA, M.S.; CARVALHO-MELLO, I.M.V.G.; SARACENI, C. P.; SITNIK, R.; GRAZZIOTIN, F.G.; LAURINDO, J. P.; FAGUNDES, N.J.R.; CARRILHO, F.J.; PINHO, J.R.R. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil, *Infection*, **Genetics and Evolution**, v. 12, Issue 6, p. 1295-1304, 2012.

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. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, n. 2, p. 87–92, 2006.

BOZKURT, H.; PHAN-THIEN, K.; VAN OGTROP, F.; BELL, T.; MCCONCHIE, R. Surtos, ocorrência e controle de contaminação por norovírus e vírus da hepatite A em frutas silvestres: uma revisão. *Crítico*. **Rev. Nutr.**, p. 1 - 23, 2020.

BORTOLIERO, A. L.; BONAMETTI, A. M.; MORIMOTO, H. K.; MATSUO, T.; REICHE, E. M. V. Seroprevalence for Hepatitis E Virus (HEV) infection among volunteer blood donors of the regional blood bank of Londrina, state of Paraná, Brazil. **Rev Inst Med Trop SP**, v. 48, n. 2, p. 87-92, 2006.

BRASIL. (2015). Ministério da saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Departamento De DST Aids E Hepatites Virais. **Manual téc. diag. Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. (2018). Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual téc. diag. Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. (2019). Ministério Da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente

Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C E Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. (2020a). Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas E Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) **Boletim Epidemiológico**, Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. (2020b). Ministério da saúde. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS. **Guia Orientador para o enfrentamento da pandemia Covid-19 na Rede de Atenção à Saúde**. p. 97.

BRASIL. (2022). **Boletim Epidemiológico**. Vol.53 N°18. Disponível online: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no18/view> (acessado em 19 de março de 2022).

BRASIL. (2023a). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais**, Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde.

BRASIL. (2023b). **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. Disponível online: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/qdengavacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-novo-registro> (acessado em 19 de abril de 2023).

BRASIL. (2023c). Boletim Epidemiológico – Sífilis. Número Especial | outubro de 2023 - versão eletrônica. **Boletim Epidemiológico**. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. (2024a). Informe Semanal nº 19 – Centro de Operações de Emergências – SE 24 | 18 de junho de 2024. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente**. Brasília: Ministério da Saúde.

BRASIL. (2024b). **Painel de Monitoramento das Arboviroses**. Disponível em: www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses. Acesso em: 24 de junho de 2024.

BRASIL. (2024c). **Alerta Epidemiológico Febre Amarela**. Nº 02/2024 – 23/05/2024. Disponível em: portal.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/2024/_alertaepidemiologicofa2_2024_epizootia_mg_v4.pdf. Acesso em: 24 de junho de 2024.

BRASIL. (2024d). **Vigilância epidemiológica**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-do-mayaro/vigilancia>. Acesso em: 24 de junho de 2024

COCHRAN, W.G. Sampling Techniques. 3rd edition, Harvard University, John Wiley & Sons, **Cambridge**, USA. p. 75, 1977.

CARDOSO, F. S. *et al.* Acute liver failure: An up-to-date approach. **J. Crit. Care**, v. 39, p. 25–30, 2017.

CASTRO, E. S.E.; ROCA, T.P.; PASSOS-SILVA, A.M.; BORZACOV, L.M.P.; SILVA OLIVEIRA, A.A.D.; QUEIROZ, J.A.D.S. SALCEDO, J.M.V.; VIEIRA, D. Clinical profile and parameters of patients monoinfected with HBV and infected with HDV in Western Amazon. **Heliyon**,10;10(10): e31065, 2024.

CARVALHO, R. P. S. *et al.* EBV infections in Brazil. I. Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. **Int. J. Cancer**, v. 11, n. 1, p. 191– 201, 1973.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J.R.; CARRILHO, F.J.; DA SILVA, L.C.; SOUTO, F.J.; SPINELLI, V.; *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, 38(1):41-9, 2005.

CEMEK, M.; DEDE, S.; BAYIROGLU, F.; CAKSEN, H.; CEMEK, F.; MERT, N. Relationship between antioxidant capacity and oxidative stress in children with acute hepatitis A. **World J Gastroenterol**, 14;12(38):6212-5, 2006.

CERUTTI M. & ZATTI, C. A. NOTIFICAÇÕES DE CASOS DE HEPATITE C NO BRASIL NO PERÍODO DE 2009 À 2012. **Braz. J. Surg. Clin. Res**, v. 6 Issue 1, p17-21. 5p, 2014.

CLEMENS, S.A.C.; FONSECA, J.C.; AZEVEDO, T.; CAVALCANTI, A.; SILVEIRA, T.R.; CASTILHO, M.C.; CLEMENS, R. Soroprevalência para hepatite A e B em quatro centros no Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 33:1-10, 2000.

CICCOCOZZIM, T. M.E.; GALLO, G. *et al.* Risk of hepatitis infection following travel. **J Viral Hepat**, 9(6):460-465), 2002.

COUTINHO, B. C.; SOPRANI, M.; PANDOLFI, N. C.; TONINI, R. C. Prevalence of genotypes in patients with chronic hepatitis C virus. **Rev Soc Bras Clin Med**, jan-mar;15(1):11-4. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/244/229> , 2017.

CORVINO, S.M.; HENRIQUES, R.M.S.; GROTTTO, R.M.T.; PARDINI, M.I.M.C. Distribuição dos genótipos do HCV em pacientes das regiões de Botucatu, Bauru e Assis, SP, Brasil. **Rev Inst Adolfo Lutz**, 65(2):137-40, 2006.

CHAN, D.P.C. *et al.* Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 49, p. 47–58, 2016.

CHEN, H.-Y. *et al.* Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, v. 68, n. 3, p. 512–521, 2019.

CHEN, S.L.; MORGAN, T.R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*,3(2):47-52, 2006.

CHUFFI, S.; GOMES-GOUVÊA, M.S.; CASADIO, L.V.B.; NASTRI, A.C.S.S.; GONZALEZ, M.P.; COTIA, A.L.F.; ARANDA, A.G.D.; TENORE, S.B.; ONO, S.K.; MALTA, F.M.; MADALOSSO, G.; FERREIRA, P.R.A.; CARRILHO, F.J.; PINHO, J.R.R. The Molecular Characterization of Hepatitis A Virus Strains Circulating during Hepatitis A Outbreaks in São Paulo, Brazil, from September 2017 to May 2019. *Viruses*, 31;14(1):73, 2021.

CASEIRO, M.M. *et al.* Prevalência de marcador para vírus da hepatite C (anti-HCV) em pacientes infectados pelo HIV-1 em 6 municípios da Baixada Santista, São Paulo I: XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Aracajú (SE). *Rev Soc Bras MedTrop*, v.37, P-112-112, 2004.

CISNEROS-HERREROS, J.M. & HERRERO-ROMERO, M. Hepatitis por virus del grupo herpes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 24(6):392-8, 2006.

CURITIBA. Surto de hepatite A em Curitiba. Prefeitura Municipal de Curitiba. Disponível em: <https://www.curitiba.pr.gov.br/noticias/surto-de-hepatite-a-em-curitiba-atinge-mais-17-pessoas-sao-272-confirmacoes-e-5-mortes-em-2024/73839>. Acesso em: 24 de junho de 2024.

CORDOVA, C.M.M. *et al.* Sorologia para o vírus da Hepatite E em gestantes: clinicamente importante ou desnecessário? *Rev. Bras. Anál. Clín*, v. 39, n. 4, p. 269-273, 2007.

DALTON, H.R. *et al.* Hepatitis E Virus: Time to Change the Textbooks. *Dig. Dis*, v. 34, n. 4, p. 308–316, 2016.

DA COSTA LANA, M.V. *et al.* Evaluation of hepatitis E virus infection between different production systems of pigs in Brazil. *Trop. Anim. Health Prod*, v. 46, n. 2, p. 399–404, 2013.

DAVIS, G.L. Hepatitis C. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th ed. **Philadelphia**: Raven Publishers. p. 793-836,1999.

DESENCLOS, J.A.; KLONTZ, K.C.; WILDER, M.H.; GUNN, R.A. O efeito protetor do álcool na ocorrência de hepatite A epidêmica transmitida por ostras. **Epidemiol**, 3:371–374,1992.

DÉNY, P. & ZOULIM, F. Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment. **Pathologie Biologie**, v. 58, Issue 4, August, Pages 245-253, 2010.

DE CASTRO, L.; ARAUJO, N.M.; SABINO, R.R.; ALVARENGA, F.; YOSHIDA, C.F.; GOMES, S.A. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units, investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 19 (7): 531-537, 2000.

DE FREITAS, R.B. *et al.* Prevalence of human parvovirus (B19) and rubella virus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil. **J Med Virol**, 32, 203-208, 1990.

DE MELLO MALTA, F.; AMGARTEN, D.; NASTRI, A.C.S.S.; HO, Y.L.; BOAS CASADIO, L.V.; BASQUEIRA, M.; SELEGATTO, G.; CERVATO, M.C.; DUARTE-NETO, A.N.; HIGASHINO, H.R.; FAUSTINO MEDEIROS, F.A.; GENDLER, J.L.P.L.; LEVIN, A.S.; PINHO, J.R.R. Sabiá Virus-Like Mammarenavirus in Patient with Fatal Hemorrhagic Fever, Brazil, 2020. **Emerg Infect Dis**, 26(6):1332-1334, 2020.

DE PAULA, V.S.; LU, L.; NIEL, C.; GASPAR, A.M.; ROBERTSON, B.H. Genetic analysis of hepatitis A virus isolates from Brazil. **J Med Virol**, 73(3):378-83, 2004.

DE PAULA, V.S.; NIEL, C.; TEVES, S.C.; VILLAR, L.M.; VIRGOLINO, H.; GASPAR, A.M.C. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in Brazilian Amazon. **J Gastroenterol Hepatol**, 21: 1435-1438, 2006.

DE PAULA, V.S.; BAPTISTA, M.L.; LAMPE, E.; NIEL, C.; GASPAR, A.M. Caracterização de isolados do vírus da hepatite A dos subgenótipos IA e IB no Rio de Janeiro, Brasil. **J. Med. Virol**, 66 :22–27, 2006.

DE SOUZA, A. J. S. *et al.* HEV infection in swine from Eastern Brazilian Amazon: Evidence of co-infection by different subtypes. **Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis**, v. 35, n. 5, p. 477–485, 2012.

DE OLIVEIRA, T.M.; VIEIRA, N.S.G.; SEPP, T.D.S.; SOUTO, F.J.D. Recent trends in hepatitis A incidence in Brazil. **J Med Virol**, 92(8):1343-1349, 2020.

DENCS, Á.; HETTMANN, A.; BARCSAY, E.; RUSVAI, E.; KOZMA, E.; TAKÁCS, M. Hepatitis A virus subtype IB outbreak among MSM in Hungary with a link to a frozen berry source. **Infect Genet Evol.** 18;123:105622, 2024.

DEVALLE, S.; DE PAULA, V.S.; OLIVEIRA, J.M.; NIEL, C.; GASPAR, A.M.C. Hepatitis A virus infection in hepatitis C brazilian patients. **J Infect**, 47: 125-128, 2003.

DIAS, A.; OLIVEIRA, C.; CASTILHO, M.; SILVA, M.; BRAGA, W. Molecular characterization of the hepatitis B virus in autochthonous and endogenous populations in the We. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 1, p. 9–12, 2012.

DI COLA, G.; FANTILLI, A.C.; PISANO, M.B.; RÉ, V.E. Foodborne transmission of hepatitis A and hepatitis E viruses: A literature review. **Int J Food Microbiol**, Jan 2;338:108986, 2021.

ENGELBERG, R. *et al.* Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. **STDs**, v. 30, n. 2, p. 174-177, 2003.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Epidemiological Update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA Mostly Affecting Men Who Have Sex with Men; ECDC: **Stockholm**, Sweden, 2018.

FARIAS, N. *et al.* Co-infection of hepatitis B or C and human immunodeficiency virus: an exploratory study in the State of São Paulo, Brazil, 2007 to 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, v. 21, n. 3, p. 475-486, set. 2012.

FERREIRA, A. S. P. *et al.* Acute hepatitis C in Brazil: Results of a national survey. **J. Med. Virol**, v. 83, n. 10, p. 1738–1743, 2011.

FERREIRA-JUNIOR, P.A.; DE-OLIVEIRA, E.C.; MARTIN, T.O.G.; ALVES-JUNIOR, E.R.; SILVA, L.J.; MELLO, F.C.A.; *et al.* Prevalence of hepatitis B and D virus infection in a district of Mato Grosso, bordering Amazonas and Rondônia states. **Rev Soc Bras Med Trop**, 21;53, 2020.

FIGUEIREDO, L.T. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil [Viral hemorrhagic fevers in Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**,39(2):203-10, 2006.

FOCACCIA, R.; SETTE, J.R.H.; CONCEIÇÃO, O.J.G. Hepatitis E in Brazil. **Lancet**, 346:1165,1995.

FOCACCIA, R.; BARALDO, D.C.; FERRAZ, M.L.; MARTINELLI, A.L.; CARILLHO, F.J.; GONÇALES, F.L. JR. *et al.* Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. **Braz J Infect Dis**, 8(5):348-55, 2004.

FONSECA, J.C.F. Hepatite D. **Rev Soc Bras Med Trop**, 35 (2), 181-190, 2002.

FRIEDMAN, S.L. Alcoholic hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-clinical->

manifestations-and-diagnosis?search=hepatite%20alcoolica Acesso em: 17 jan de 2024.

GALLEGO, M.; ROBLES, M.; PALACIOS, R.; RUIZ, J.; NUÑO, E.; MÁRQUEZ, M.; ANDRADE, R.; SANTOS, J. Impact of Acute Hepatitis A Virus (HAV) Infection on HIV Viral Load in HIV-Infected Patients and Influence of HIV Infection on Acute HAV Infection. **J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)**, 10(1):40-2, 2011.

GHANY, M.G.; STRADER, D.B.; THOMAS, D.L.; SEEFF, L.B. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update. **Hepatology**, 49(4): 1335-74, 2009.

GRANDI, G.; LOPEZ, L.F.; BURATTINI, M.N. Temporal Trends of Acute Hepatitis A in Brazil and Its Regions. **Viruses**, 8;14(12):2737. doi: 10.3390/v14122737. PMID: 36560740; PMCID: PMC9784953, 2022.

GENG, Y. *et al.* Persistent hepatitis E virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. **Hepatitis monthly**, v. 14, n. 1, 2013.

GOEL, A.; AGGARWAL, R. Hepatitis E: Epidemiology, Clinical Course, Prevention, and Treatment. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 49, n. 2, p. 315-330, 06 2020.

GOMES-GOUVÊA, M. S. *et al.* Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. **J. Gen. Virol**, v. 90, n. 11, p. 2638–2643, 2009.

GOMES, A.P.; VITORINO, R.R.; CALIXTO-LIMA, L.; SILVA, A.L.; TRAVAGLIA-SANTOS, E.; HENRIQUES, B.D.; ESPERIDIÃO-ANTONIO, V. Viral hepatitis: clinical approach with emphasis on A and E viruses. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo,10(2):139-46, 2012.

GONÇALES, N.S.L. *et al.* Hepatitis E virus immunoglobulin G antibodies in different populations in Campinas, Brazil. **Clin. Diagn. Lab. Immunol**, v. 7, n. 5, p. 813–816, 2000.

GONZALEZ, M.P. *et al.* Carga de infecção por hepatite C no Brasil após pandemia de Covid-19 - uma abordagem de modelo matemático. **Braz. J. Infect. Dis**, v. 27, p. 103070, 1 out. 2023.

GUIMARÃES, F.R. *et al.* Hepatitis E virus antibodies in swine herds of Mato Grosso state, Central Brazil. **Braz. J. Microbiol**, v. 36, n. 3, p. 223–226, 2005.

HALLEUX, D. *et al.* Hepatitis E virus: an underdiagnosed cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients. **Transpl. Infect. Dis**, v. 14, n. 1, p. 99–102, 2012.

HARTL, J.; WEHMEYER, M.; PISCHKE, S. Acute hepatitis E: Two sides of the same coin. **Viruses**, v. 8, n. 11, p. 299, 2016.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap) — A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J. Biomed. Inform**, v. 42, n. 2, p. 377–381, 2009.

HARRIS, P. A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **J. Biomed. Inform**, v. 95, n. 103208, p. 103208, 2019.

HELDT, F.H. *et al.* Hepatitis E Virus in Surface Water, Sediments, and Pork Products Marketed in Southern Brazil. **Food Environ. Virol**, v. 8, n. 3, p. 200–205, 2016.

HERING, T. *et al.* Past and current hepatitis E virus infection in renal transplant patients. **J. Med. Virol**, v. 86, n. 6, p. 948–953, 2014.

IVO, R.P., TEIXEIRA, J.J.M. AND SOUZA, T.F.M.P. 2020. Análise das formas de contaminação e contaminação cruzada pelos vírus herpes Tipo 1 e Tipo 2: uma revisão da literatura / Analysis of the forms of contamination and crossed contamination by Type 1 and Type 2 herpes viruses: a review of the literature. **Braz. J. Dev**, 6, 8, 55988–55997, 2020.

JACOBSEN, K.H. Globalização e as mudanças na epidemiologia do vírus da hepatite A. Primavera fria Harb. Perspectiva. **Med**, 8 :a031716, 2018.

JONES, R.; *et al.* Arbovírus vetores de preocupação epidemiológica nas Américas: uma revisão de escopo de estudos entomológicos sobre vetores do vírus zika, dengue e chikungunya. **PLoS ONE**, 15: e0220753, 2020.

KABA, M. *et al.* Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. **J. Med. Virol**, v. 83, n. 10, p. 1704–1716, 2011.

KAMAR, N. *et al.* Hepatitis E virus infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 27, n. 1, p. 116–138, 2014.

KHAN, K.M.; KUMAR, N.C.; GRUESSNER, R.W.O fígado e a nutrição parenteral. Na hepatologia de Zakim e Boyer: um livro didático sobre doenças hepáticas, 6ª ed. (ed. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ), pp. **WB Saunders**, Filadélfia, 2012.

KWON, S.Y.; PARK, S.H.; YEON, J.E.; JEONG, S.H.; KWON, O.S.; LEE, J.W.; KIM, H.S.; SEO, Y.S.; KIM, Y.S.; SOHN, J.H.; YIM, H.J.; CHOI, J.Y.; LEE, M.S.; KWEON, Y.O.; CHEONG, J.Y.; KIM, H.C.; LEE, H.J.; BAIK, S.K.; AN, H.; BYUN,

K.S. Clinical characteristics and outcomes of acute hepatitis a in Korea: a nationwide multicenter study. **J Korean Med Sci**, 29(2):248-53, 2014.

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

KMUSH, B. *et al.* Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. **Seminars in liver disease**, v. 33, n. 01, p. 015–029, 2013.

KUMAR, V.; DAS, S.; JAMEEL, S. The biology and pathogenesis of hepatitis viruses. **Current Science**, v. 98, p. 312-325, 2010.

LAGO, B.V.; MELLO, F.C.A.; BARROS, T.M.; MELLO, V.M.; VILLAR, L.M.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; PARDINI, M.I.M.C.; LAMPE, E. Brazilian Hepatitis B Research Group. Hepatitis D infection in Brazil: Prevalence and geographical distribution of anti-Delta antibody. **J Med Virol**, 90(8):1358-1363, 2018.

LAGO, B.V.; DO ESPIRITO-SANTO, M.P.; COSTA, V.D.; MARQUES, V.A.; VILLAR, L.M.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; LAMPE, E.; MELLO, F.C.A. Genetic Diversity of the Hepatitis B Virus Subgenotypes in Brazil. **Viruses**, 15;11(9):860, 2019.

LANERAS, J.; RIVEIRO-BARCIELA, M.; RANDO-SEGURA, A.; MARCOS-FOSCH, C.; ROADE, L.; VELÁZQUEZ, F.; RODRÍGUEZ-FRÍAS, F.; ESTEBAN. R.; BUTI, M. Etiologies and Features of Acute Viral Hepatitis in Spain. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 19(5):1030-1037, 2021.

LARSON, A.N. Drug-induced liver injury. **UptoDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury?search=hepatite%20medicamentosa>. Acesso em: 17 jan. 2024.

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

LEMPP, F. A.; NI, Y.; URBAN, S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 13, n. 10, p. 580–589, 2016.

LIMA L.R., DE ALMEIDA A.J., TOURINHO RDOS S., HASSELMANN B., XIMENEZ L.L., DE PAULA V.S. Evidence of hepatitis A virus person-to-person transmission in household outbreaks. **PLoS ONE**, 9: e102925, 2014.

LOPES, R. *et al.* Serological and molecular evidence of hepatitis E virus in swine in Brazil. **Veterinary Journal**, v. 182, n. 3, p. 474–480, 2009.

LOPES, D.R. *et al.* First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. **J. Clin. Virol**, v. 47, n. 3, p. 276–279, 2010.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua**, v. 5, n. 3, p. 55-64, set. 2014.

LOGUERCIO, C.; FEDERICO, A. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis. **Free Radic Biol Med**, 1;34(1):1-10, 2003.

LOK, A.S.; MCMAHON, B.J. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: update 2009. **Hepatology**, 50(3): 661-2, 2009.

LUZ, D.L.M., WANDERLEY, B.L.G.C., JÚNIOR, A.F.S.X., & POL-FACHINL. Perfil epidemiológico das hepatites B e C em Maceió-AL no período de 2010-2020. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 13(11), e9200, 2021.

LYRA, A. C. *et al.* HEV, TTV and GBV-C/HGV markers in patients with acute viral hepatitis. **Braz. J. Med. Biol. Res**, v. 38, n. 5, p. 767–775, 2005.

MCLAUGHLIN, S.E.; SIMMONS, J.D.; ARMSTRONG, H.; GONZALES, E.; RAKITA, R.M.; DUCHIN, J.S.; PATEL, R.C. Acute Hepatitis A Viral Infection in People With HIV With Previously Documented Hepatitis A Immunity or Appropriate Vaccination: A Case Series. **Open Forum Infect Dis**, 27;8(8): ofab347, 2021.

MAQSOOD, Q. *et al.* Hepatitis C virus/Hepatitis B virus coinfection: Current prospectives. **Antiviral therapy**, v. 28, n. 4, 2023.

MARTINS, R.M.B. *et al.* Seroprevalence of hepatitis E antibodies in a population of recyclable waste pickers in Brazil. **J. Clin. Virol**, v. 59, n. 3, p. 188–191, 2014.

MARTINS, R.M.; TELES, S.A.; FREITAS, N.R.; MOTTA-CASTRO, A.R.; SOUTO, F.J.; MUSSI, A. *et al.* Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 48(1):53-5, 2006.

MARTINS, R.M.B.; FREITAS, N.R.; KOZLOWSKIA, A.; REIS, N.R.S.; LOPES, C.L.R.; TELES, S.A.; GARDINALI, N.R.; PINTO, M.A. Seroprevalence of hepatitis E antibodies in a population of recyclable waste pickers in Brazil. **J. Clin. Virol**, v. 59, n. 3, p. 188-191, 2013.

MATHENY, S.C.; KINGERY, J. E. Hepatitis A. **American family physician**, v. 86, p. 1027-1034, 2012.

MATOS, A.F.M., & ZÖLLNER, M. S. A.C. Epidemiologia das hepatites virais no brasil entre 2010 e 2020. **Braz. J. Infect. Dis**, 26, 102100, 2022.

MANOCK, S.R. *et al.* An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 63, n. 3, p. 209–213, 2000.

MARIOJOULES, J.; CASTRO, G.; PISANO, M.B.; BARBERO, P.; FANTILLI, A.; BORDA, M.; CANNA, F.; BARBÁS, G.; RÉ, V.; NGUI, S.L.; EDELSTEIN, SMITH-PALMER, M.A.; N. MURPHY, DEAN, J. Hepatitis A outbreak affecting men who have sex with men (MSM) in Central Argentina, occurred in July 2017–April 2018, later than the European outbreak. **J. Clin. Virol**, 117, pp.49-53, 2019.

MELLO, F.C.A., BARROS, T.M., ANGELICE, G.P., COSTA, V.D., MELLO, V.M., PARDINI, M.I.M.C., LAMPE, E., LAGO, B.V., VILLAR, L.M. Circulation of HDV Genotypes in Brazil: Identification of a Putative Novel HDV-8 Subgenotype. **Microbiology Spectrum**, 15;11(3), 2023.

MENDES-CORREA, M. C. *et al.* Hepatitis delta in HIV/HBV co-infected patients in Brazil: is it important? International journal of infectious diseases. **J. Infect. Dis**, v. 15, n. 12, p. 828–832, 2011.

MENDES-CORRÊIA, M.C.J.; BARRONE, A. A; GUASTINI, C. Hepatitis C virus Seroprevalence and Risk Factors among Patients with HIV Infection, **Rev Soc Bras Med Trop**, V.43 N.1, São Paulo, 2002.

MIAO, Z. *et al.* Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. **J Infect Dis**, v. 221, n. 10, p. 1677–1687, 27 abr. 2020.

MONTESERÍN RON, L. *et al.* Autochthonous acute hepatitis E: an increasingly frequent diagnosis. Clinical-epidemiological analysis of our experience. **Revista Española De Enfermedades Digestivas**, v. 109, 2017.

MONTEIRO M.R.C.C., *et al.* Prevalência e Fatores de Risco para hepatite C entre portadores do HIV na cidade de Belém, Pará - Amazônia Brasileira. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v.36: Suppl 1, P-053, 2003.

MOTTA, V. Bioquímica Clínica para o Laboratório -Princípios e Interpretações. **MedBook**, Editora Científica Ltda, 2009. E-book. ISBN 9786557830260. Acesso em: 20 mai. 2023.

MOTTA, T.Q.R.; *et al.* Prevalência e Fatores de Risco para a infecção com o Vírus da Hepatite C em pacientes infectados com o HIV em Vitória, Espírito Santo. **Rev Soc Bras Med Trop.**, V.37: Suppl 1, P-069, 2004.

MORAES, M.T.; GOMES, S.A.; NIEL, C. Sequence analysis of pre-S/S gene of hepatitis B virus strains of genotypes A, D, and F isolated in Brazil. **Arch Virol**, v. 141, n. 9, p. 1767– 1773, 1996.

NASHERI, N.; VESTER, A.; PETRONELLA, N. Surtos virais de origem alimentar associados a produtos congelados. **Epidemiol. Infectar**, 147, pág. 291, 2019.

NASCIMENTO, J. P., BUCKLEY, M. M., BROWN, K. E. & COHEN, B. J. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 32, 41-45,1990.

NGUYEN, M.H.; KEEFE, E.B. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6. **Clin Gastroenterol Hepatol**, 3 (10 Suppl 2): S97-S101, 2005.

NOOR, A.; PANWALA, A.; FOROUHAR, F.; WU, G.Y. Hepatitis caused by herpes viruses: A review. **J Dig Dis**, Aug;19(8):446-455, 2018.

NDUMBI, P.; FREIDL, G.S.; WILLIAMS, C.J.; MÅRDH, O.; VARELA, C.; AVELLÓN, A.; FRIESEMA, I.; VENNEMA, H.; BEEBEEJAUN, K.; NGUI, S.L.; EDELSTEIN, M.; SMITH-PALMER, A.; MURPHY, N.; DEAN, J. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. **Euro Surveill**, 23, pp. 1-12, 2018.

NUNES, J.D.C.; SILVA, D.L.F.; FONSECA, L.M.B.; FELIPE, I.M.A.; FERREIRA, B.R.; SANTANA, R.C.; *et al.* unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: a public health alert. **Ann Hepatol**, 22:100272, 2021.

OLIVEIRA, S. A. *et al.* The aetiology of maculopapular rash diseases in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. **Epidemiol Infect**, 127, 509- 516, 2001.

PANNUTI, C. S. Soro-epidemiologia do virus de Epstein-Barr (VEB). **Rev. Saude Publica**, 15 (1), 1981.

PAIVA, H. H. *et al.* Molecular characterization of swine hepatitis E virus from Southeastern Brazil. **Brazilian J. Microbiol**, v. 38, n. 4, p. 693–698, 2007.

PANG, L.; ALENCAR, F.E.; CERUTTI, C. JR.; MILHOUS, W.K.; ANDRADE, A.L.; OLIVEIRA, R.; KANESA-THASAN, N.; MACARTHY, P.O.; HOKE, C.H. JR. Short report: hepatitis E infection in the Brazilian Amazon. **Am J Trop Med Hyg**, 52(4):347-8, 1995.

PARANÁ, R.; COTRIM, H.P.; CORTEY-BOENNEC, M.L.; TREPO, C.; LYRA, L.G.C. 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**, 57: 60-61, 1997.

PARANA, R. *et al.* 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.**, v. 57, n. 1, p. 60–61, 1997.

PASSOS-CASTILHO, A. M. *et al.* High prevalence of hepatitis E virus antibodies among blood donors in Southern Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 2, p. 361–364, 2015.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; SENA, A.; REINALDO, M. R.; GRANATO, C. F. H. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, n. 4, p. 468-470, 2015.

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

PARK, G.C.; CHUNG, J.W.; JANG, E.S.; KIM, J.W. Association between adverse outcomes of hepatitis A and acetaminophen use: A population-based cohort study. **Dig Liver Dis**, 55(10):1368-1374, 2023.

PEREIRA, L. M. M. B. *et al.* Prevalence of hepatitis A in the capitals of the States of North, Southeast and South regions of Brazil: decrease in prevalence and some consequences. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 63, 2021.

PEREIRA, L. M. *et al.* Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 60, 2013.

PERONE, C.; CASTILLO, D.M.; PEREIRA, G.L.; CARVALHO, N.O.; JANUÁRIO, J.N.; TEIXEIRA, R. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. **Rev Soc Bras Med Trop**, 41(3):238-42, 2008.

POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. **J Hepatol**, 80(2):232-242, 2024.

PUGLIA, M.; STASI, C.; DA FRÈ, M.; VOLLER, F. Prevalence and characteristics of HIV/HBV and HIV/HCV coinfections in Tuscany. **Braz J Infect Dis**, 20(4):330-4, 2016.

RÉ, V.; YOSHIDA, C.F.T.; LAMPE, E. Identification of hepatitis C virus subtype 2c by sequencing analysis in patients from Córdoba, Argentina. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 102(8):995-8, 2007.

REZENDE, G.; ROQUE-AFONSO, A.M.; SAMUEL, D.; GIGOU, M.; NICAND, E.; FERRE, V.; DUSSAIX, E.; BISMUTH, H.; FÉRAY, C. Viral and clinical factors

associated with the fulminant course of hepatitis A infection. **Hepatology**, 38(3):613-8. doi: 10.1053/jhep.2003.50366. PMID: 12939587, 2003.

REWANE, A.; TADI, P. Herpes Virus Type 8. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, PMID: 32310483, 2023.

RIBEIRO LC, SOUTO FJ. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos [Hepatitis Delta in the State of Mato Grosso, Brazil: report of 5 cases]. **Rev Soc Bras Med Trop**, 33(6):599-602, 2000.

RIGHETTO, R.C; REIS, R. K.; FLECK, R., LÍLIAN, A.; GIR, E. Comorbidades e coinfeções em pessoas vivendo com HIV/Aids **Rev da Rede de Enfermagem do Nordeste**, vol. 15, núm. 6, novembro-diciembre, pp. 942-948, 2014. Universidade Federal do Ceará Fortaleza, Brasil.

RIZZETTO, M.; ALAVIAN, S. M. Hepatitis delta. **Clinics in liver disease**, v. 17, n. 3, p. 475–487, 2013.

RIZZETTO, M. The adventure of delta. **Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 36, n. S1, p. 135–140, 2016.

RIZZO, C.; BARTOLO, I.; DI SANTANTONIO, M.; COSCIA, M.F.; MONNO, R.; VITO, D.D.; RUGGERI, F.M.; RIZZO, G. Investigação epidemiológica e virológica de um surto de Norovírus em um resort na Puglia, Itália. **Infecção BMC. Dis**, 7, pp. 1 - 7, 2007.

SÃO PAULO_2017 (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Informe técnico: aumento de casos de hepatite A no Estado de São Paulo** [Internet]. São Paulo: SES; 2017 [citado 2020 ago 29]. Disponível em: http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2017/07/informe_tecnico_hepatite_a.pdf

SÃO PAULO_2019. Secretaria Municipal de Saúde. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica. Hepatite A: **Boletim epidemiológico Nº 01 – SE40 /2019**. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agravos/index.php?p=239585.

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

SANTOS, M. D. C. *et al.* The hepatitis delta genotype 8 in Northeast Brazil: The North Atlantic slave trade as the potential route for infection. **Virus research**, v. 224, p. 6–11, 2016.

SANTOS, E.C.C; PEREIRA, M.A. - Brazilian epidemiological situation about hepatitis B and C in the period from 2000 to 2016- **Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.5, p. 18612-18629, 2021.

SANTOS, A. O.; ALVARADO-MORA, M. V.; BOTELHO, L.; VIEIRA, D. S.; PINHO, J. R. R.; CARRILHO, F. J.; HONDA, E. R.; SALCEDO, J. M. Characterization of hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients from Rondônia, Brazil. **Virology journal**, v. 7, n. 1, p. 315, 2010.

SAKRCZENSKI, G.W.; SANTOS, D.L.; CABEDA, C.G.; BASSANI, C. Perfil epidemiológico da febre amarela no Brasil no período de 2015 a 2020. **C&H** [Internet]. 20º de dezembro de 2022 [citado 15º de abril de 2024];2(1). Disponível em: <https://rechhc.com.br/index.php/rechhc/article/view/90>.

SERRA, F.C.; MACHADO, J.; NICOLA, M.H.; CLAUDIA, M.; JORGE, A.S.; EDUARDO, L.; *et al.* Soroprevalência de citomegalovírus em gestantes brasileiras de classe socioeconômica favorecida. **J Bras Doenças Sex Transm**, 21 :12–5, 2009.

SEGURADO A.C., BRAGA P., ETZEL A., CARDOSO M.R. Hepatitis C vírus infection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. **AIDS Patient Care STDS**, 18(3): 135-43, 2004.

SILVA, M. B.; CARVALHO, C. N. DE, & GONÇALVES, S. J. DA C. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE CASOS CONFIRMADOS DE HEPATITE B NO BRASIL DE 2014 A 2018. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação**, 9(6), 3029–3040. <https://doi.org/10.51891/rease.v9i6.10515>, 2023

SILVA, L.J.; ANGERAMI, R.N. Viroses emergentes no Brasil. **Editora FIOCRUZ**, p, 134, 2008. Doi: <https://doi.org/10.7476/9788575413814>

SORIANO, V. *et al.* Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. **AIDS (London, England)**, v. 25, n. 16, p. 1987–1992, 2011.

SOUTO, F. J. D. *et al.* Short Report: Further Evidence for Hepatitis E in the Brazilian Amazon. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 57, n. 2, p. 149–150, 1997.

SOUTO, F. J. D. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 1, p. 11–23, 2015.

SOUTO, F.J.D.; DE BRITO, W.I.; FONTES, C.J.F. Impacto da estratégia universal de vacinação em massa com dose única contra hepatite A no Brasil. **Vacina**, 37 :771–775, 2019.

SOUZA, M.A.; PASSOS, A.M.; TREITINGER, A.; SPADA, C. Soroprevalência de anticorpos contra citomegalovírus em doadores de sangue no sul do Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 43 :359–61, 2011.

SOUZA, I. S. M.; PEREIRA, L. M. A.; GUEDES, T. V. S. M.; ARAÚJO, J.M.; COSTA, A.L.S.; PEREIRA, R. B.; ARAÚJO, H. D. A.; NOGUEIRA FILHO, R. M.; NASCIMENTO JÚNIOR, J. A. A.; MACIEL, N. G. P.; SILVA JÚNIOR, J.G. Overview of HSV infection: an integrative literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 15, p. e61111536141, 2022.

SOUZA, K.P.; LUZ, J.A.; TELES, A.S.; CARNEIRO, M.A.; OLIVEIRA, L.A.; GOMES, A.S. *et al.* Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 98(5):599-603, 2003.

SOOKOIAN, S.; PIROLA, C. J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: From systems biology to the personalized medicine. **World J. Gastroenterol**, v. 21, n. 213, p. 711–725, 2015.

STENE-JOHANSEN, K.; TJON, G.; SCHREIER, E.; BREMER, V.; BRUISTEN, S.; NGUI, S.L.; *et al.* Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. **J Med Virol**, [Internet]. [cited 2020 Jun 20]; 79(4):356-65, 2007.

STEFFEN, R.; KANE, M.A.; SHAPIRO, C.N. *et al* Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. **JAMA**. 272:885-889, 1994.

SHIN, H. S. *et al.* Prognostic indicators for acute liver failure development and mortality in patients with hepatitis A: Consecutive case analysis. **Yonsei medical journal**, v. 55, n. 4, p. 953, 2014.

SHIN, E.C.; JEONG, S.H. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. **Cold Spring Harb Perspect Med**, 4;8(9): a031708, 2018.

SHIRE, N. J.; SHERMAN, K. E. Epidemiology of hepatitis C virus. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 44, n. 4, p. 699–716, 2015.

SRIDHAR, S.; LAU, S. K. P.; WOO, P. C. Y. Hepatitis E: A disease of reemerging importance. Taiwan yi zhi. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 114, n. 8, p. 681–690, 2015.

SHERMAN, K.E.; ROUSTER, S.D.; CHUNG, R.T.; RAJICIC, N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. **Clin Infect Dis**, 34:381-837, 2002.

SITNIK, R.; PINHO, J.R.; BERTOLINI, D.A.; BERNARDINI, A.P.; DA SILVA, L.C.; CARRILHO, F.J. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. **J Clin Microbiol**, 42(6):2455-60, 2004.

SITNIK, R. *et al.* Study protocol: epidemiological and clinical characteristics of acute viral hepatitis in Brazilian health services. **BMJ open**, v. 11, n. 7, p. e045852, 2021.

STOCKDALE, A.J. *et al.* The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. **J Hepatol**, v. 73, n. 3, p. 523–532, 2020.

SOWMYANARAYANAN, T.V.; MUKHOPADHYA, A.; GLADSTONE, B.P.; SARKAR, R.; KANG, G. Investigação de um surto de hepatite A em crianças em uma favela urbana em Vellore, Tamil Nadu, usando sistemas de informao geográfica. **Indiano J Med Res**, 128: 32–37, 2008.

SUSSER, S. *et al.* Viral Infections by Hepatotropic Viruses. In: Clinical Hepatology. Henryk Dancygier (org). Berlin, Heidelberg: Editora: **Springer**, p. 671–821, 2;0.

TAVOSCHI, L.; SEVERI, E.; NISKANEN, T.; BOELAERT, F.; RIZZI, V.; LIEBANA, E.; DIAS, J.G.; NICHOLS, G.; TAKKINEN, J.; COULOMBIER, D. Doenças de origem alimentar associadas ao consumo de frutos silvestres congelados: uma perspectiva histórica, União Europeia, 1983 a 2013 **Eurosurveillance**, 20, pp.10.2807/1560-7917, 2015.

TEITELBAUM, P. An estimate of the incidence of hepatitis A in unimmunized Canadians travelers to developing countries. **J Trav Med**, 11:102-106, 2004.

TELES, S.A.; MARTINS, R.M.; VANDERBORGHT, B.; STUYVER, L.; GASPAR, A.M.; YOSHIDA, C.F. Hepatitis B virus: genotypes and subtypes in Brazilian hemodialysis patients. **Artif Organs**, 23 (12): 1074-1078, 1999.

THOMAS, D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. **Hepat**, 36 (suppl.1): 201-209, 2002.

TRINTA, K. S. *et al.* Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v 96, p.25-29, 2001.

VAN BEEK, J. H. D. A. *et al.* The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. **Behavior Genetics**, v. 43, n. 4, p. 329–339, 2013.

VAUGHAN, G.; GONCALVES, R.L.M.; FORBI, J.C.; DE PAULA, V.S.; PURDY, M.A.; XIA, G.; KHUDYAKOV, Y.E. Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution. **Infect. Genet. Evol.**, 21:227–243, 2014.

VERSLYPE, C. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. **Acta Clinica Belgica**, v. 59, n. 5, p. 285–289, 2004.

VERONESI. Tratado de Infectologia. 4.ed. rev. e atual. São Paulo: **Atheneu**, 2v, 1351, 2010.

VICTOR, J.C.; SURDINA, T.Y.; SULEIMENOVA, S.Z.; FAVOROV, M.O.; BELL, B.P.; MONTO, A.S. Person-to-person transmission of hepatitis A virus in an urban area of intermediate endemicity: Implications for vaccination strategies. **Am. J. Epidemiol**, 163:204–210, 2005.

VIANA, S.; PARANÁ, R.; MOREIRA, R.C.; COMPRI, A.P.; MACEDO, V. High prevalence of hepatitis B vírus and hepatitis D vírus in the western Brazilian Amazon. **Am J Trop Med Hyg**, 73(4):808-14, 2005.

VILLAR, L.M.; LAMPE, E.; MEYER, A.; GASPAR, A.M.C. Genetic variability of hepatitis A virus isolates in Rio de Janeiro: implications for the vaccination of school children. **Braz J Med Biol Res**, 37: 1779-1787, 2004.

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

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

XIMENES, R. A. *et al.* Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. **Cadernos de saúde pública**, v. 26, n. 9, p. 1693–1704, 2010.

XIMENES, R.A.; MARTELLI, C.M.T.; AMAKU, M.; SARTORI, A.M.C.; DE SOÁREZ, P.C.; NOVAES; H.M.D. *et al.* Modelling the Force of Infection for Hepatitis A in an Urban Population-Based Survey: A Comparison of Transmission Patterns in Brazilian Macro-Regions. **PLoS ONE**, 9(5): e94622, 2014.

WANG, C.S.; WANG, S.T.; YAO, W.J.; CHANG, T.T.; CHOU, P. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. **Am J Epidemiol**, 166(2): 196-203, 2007.

WASLEY, A.; FIORE, A.; BELL, B.P. Hepatite A na era da vacinação. **Epidemiol. Ver**, 28 :101–111, 2006.

WAQAR, S.; SHARMA, B.; KOIRALA, J. Hepatitis E. [Atualizado 2023 Jun 26]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island: Editora: StatPearls, 2023 -. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532278/>

WOO, P. C. *et al.* New Hepatitis E Virus Genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 12, p. 2219-2221, 12, 2016.

WOLF, J.M.; SIMON, D.; LUNGE, V.R. Hepatitis B virus genotypes in Brazil: Introduction and dissemination. **Infect Genet Evol**, 93:104936, 2021.

WHO - Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepatol*. 1990; 6(1):35-47.

WHO. Hepatitis B. Geneva, 2023b. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>>. Acesso em: 23 set. 2023.

WHO. Hepatitis A. Geneva, 2023a. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

WHO. Hepatitis D. Geneva, 2023c. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>>. Acesso em: 23 set. 2023.

WHO. Hepatitis C. Geneva, 2023d. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 23 set. 2023.

WHO. Hepatitis E. Geneva, 2023e. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

WU, J. *et al.* Editorial: Diagnosis, treatment and prognosis of viral hepatitis, volume II. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 2023.

YADAV, V.; IRFAN, R.; SAFDAR, S.; SUNKARA, V.; EKHATOR, C.; PENDYALA, P.R.; DEVI, M.; SHAHZED, S.M.I.; DAS A, A.M.; BELLEGARDE, S.B.; SHRESTHA, R.; NASEEM, M.A.; AL KHALIFA, A. Advances in Understanding and Managing Autoimmune Hepatitis: A Narrative Review. **Cureus**, 23;15(8): e43973, 2023.

YAGHI, C.; HONEIN, K.; BOUJAOUDE, J.; SLIM, R.; MOUCARI, R.; SAYEGH, R. Influence of acetaminophen at therapeutic doses on surrogate markers of severity of acute viral hepatitis. **Gastroenterol Clin Biol**. 30(5):763-8, 2006.

Yusoff FA Rahman RA May LH Budart SB Sulaiman LH, 2015. Investigação de surto de hepatite A no distrito de Manjung, Perak, Malásia. **Resposta de vigilância do Western Pac J**, 6: 27–31, 2012.

Considerações Finais



Considerações finais

Este projeto foi criado para suprir uma falta de conhecimento que tínhamos sobre as etiologias das hepatites virais agudas nas diferentes regiões do país. Alguns trabalhos já haviam sido realizados no Brasil, mas nenhum deles com a extensão deste, envolvendo as cinco regiões geográficas do país e contando com a colaboração dos diferentes níveis de atendimento destes casos, em especial em nível público. O Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância de Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (Dathil/SVSA/MS) organizou o projeto conjuntamente com a equipe do Projeto de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Hospital Israelita Albert Einstein, constituída por médicos patologistas clínicos, epidemiologistas e de família e comunidade; monitores de pesquisa; laboratoristas e equipe administrativa. Esta interação foi fundamental para que construíssemos conjuntamente um amplo projeto através de contatos com as Secretarias Estaduais e Municipais da Saúde, mediados pelos Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems).

Através destes contatos, conseguimos inserir em nosso projeto instituições participantes de 16 diferentes estados brasileiros.

Na população estudada de pacientes atendidos em serviços públicos para casos de hepatites, o vírus de hepatite viral mais frequente foi o HAV (6,25%), seguido pelo HBV (3,64%) e HCV (3,41%).

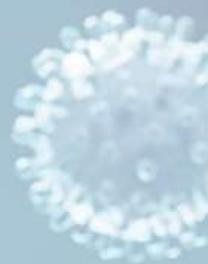
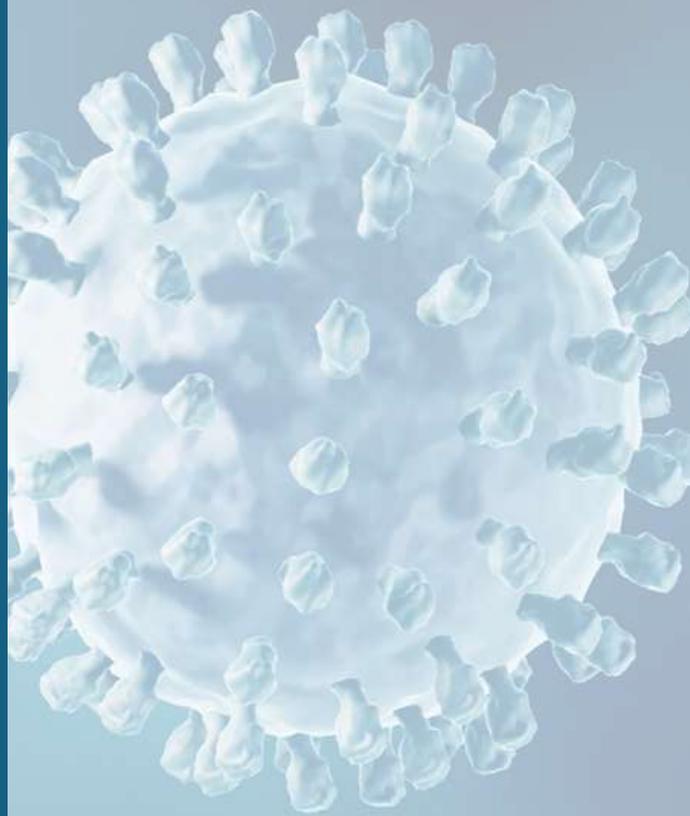
Casos agudos de HDV foram encontrados na região amazônica.

Arbovírus e vírus da família Herpes também são frequentemente atendidos nestes centros, bem como outras causas infecciosas e não infecciosas de aumento de transaminases.

Entre as PVHA, a hepatite aguda mais frequente foram o HCV e HAV, em particular nas regiões Sudeste e Sul do país.

A distribuição dos genótipos do HCV sugere que novos genótipos virais estejam sendo introduzidos na população brasileira.

Produções



Produções Científicas

O artigo intitulado "**Study protocol: epidemiological and clinical characteristics of acute viral hepatitis in Brazilian health services**" (figura 13) assumiu um papel fundamental ao descrever ações para melhor caracterizar os casos de hepatite aguda no Brasil. Esse tipo de estudo descrito no protocolo visa não apenas obter dados atualizados sobre a epidemiologia da doença, mas também que contribuam para a implementação de políticas de saúde mais direcionadas e eficazes no enfrentamento dessa condição. O protocolo delineado neste artigo pode servir como um guia para estudos subsequentes que busquem compreender melhor a epidemiologia, os fatores de risco, as características clínicas e as opções de tratamento da hepatite viral aguda no Brasil.



Figura 13: Publicação do protocolo do estudo em outubro de 2021 na revista BMJ Open Journal

- DE MELLO MALTA F.; AMGARTEN D.; NASTRI A.C.S.S.; HO Y.L.; BOAS CASADIO L.V.; BASQUEIRA M.; SELEGATTO G.; CERVATO M.C.; DUARTE-NETO A.N.; HIGASHINO H.R.; FAUSTINO MEDEIROS F.A.; GENDLER J.L.P.L.; LEVIN A.S.; PINHO J.R.R. **Sabia Virus-Like Mammarenavirus in Patient with Fatal Hemorrhagic Fever, Brazil, 2020.** Emerging Infectious Diseases. Jun;26(6):1332-1334. 2020. doi: 10.3201/eid2606.200099

Resumo

New World arenaviruses can cause chronic infection in rodents and hemorrhagic fever in humans. We identified a Sabiá virus–like mammarenavirus in a patient with fatal hemorrhagic fever from São Paulo, Brazil. The virus was detected through virome enrichment and metagenomic next-generation sequencing technology

- SITNIK R.; MALUF M.M.; OLIVEIRA K.G.; SIQUEIRA R.A.; FERREIRA C.E.D.S.; MANGUEIRA C.L.P.; AZEVEDO R.S.; FERRAZ M.L.C.G.; CORREA M.C.J.M.; FERREIRA P.R.A.; MENDES PEREIRA G.F.; DE SOUZA F.M.A.; PIMENTA C.; PINHO J.R.R. **Study protocol: epidemiological and clinical characteristics of acute viral hepatitis in Brazilian health services.** British Medical Journal. 2021 Jul 9;11(7):e045852. 2021. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045852.

Resumo

Introduction: Acute viral hepatitis is a disease of great clinical importance. This study proposes actions to better characterise cases of acute hepatitis in Brazil and to provide relevant information to institutionalised health policies within the Unified Health System. Available data on acute hepatitis in Brazil need to be re-evaluated regarding the different hepatotropic agent (hepatitis A to E virus) frequencies, as well as other agents that can cause similar clinical conditions, such as Herpes Simplex Virus 1 and 2 (HSV1, HSV2), Varicella Zoster Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), Human Herpes Virus 6 and 7 (HHV6, HHV7), arbovirus (yellow fever, dengue, chikungunya, Zika), parvovirus B19, adenovirus, parechovirus, enterovirus, HIV, leptospirosis, toxoplasmosis and syphilis, in addition to autoimmune hepatitis. In this context, the primary aim of this study is the clinical-epidemiological and molecular characterisation of acute viral hepatitis in Brazilian health services from all geographical regions of the country. The present article describes the study protocol. **Methods and analysis:** This study will evaluate 2280 patients with symptoms and/or signs suggestive of acute liver disease in Brazilian health institutions in all five geographic Brazilian regions. Demographic, epidemiological and clinical data will be collected, as well as blood samples to be analysed at

*Hospital Israelita Albert Einstein Clinical Laboratory. **Ethics and dissemination:** Ethics approval was obtained at the national research ethics committee (Conselho Nacional de Ética em Pesquisa— CONEP-CAAE 00952818.4.1001.0071) and at all participating sites. Results will be published in journals and presented at scientific meetings.*

Formação Acadêmica

- OLIVEIRA K.G. **Estudo das Características Epidemiológicas e Clínicas das Hepatites Virais Agudas em Serviços de Saúde Brasileiros.** Doutorado em andamento. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Ciências em Gastroenterologia/FMUSP. Ano de Defesa 2026.

Participação em eventos

- PINHO, J.R.R.; OLIVEIRA, K.G.; VASCONCELOS, M.P.A.; TON, J.T.; UEHARA, S.N.O.; SITNIK, R.; OLIVEIRA, D.O.P.S.; SOUSA, L.O.C.; SIQUEIRA, R.A.; ROBINSON, P.J.; DOMINGUES, T.S.P.; PANICO, C.T.; INOUE C.A.; MALUF, M.M.; AZEVEDO, R.S.; SOUZA, F.M.; PIMENTA, C.; PEREIRA, G.F. **Hepatitis a infections among patients suspected of acute hepatitis attended in brazilian health services.** In: ADML 2024 Association for Diagnostics & Laboratory Medicine, 2024, Chicago, IL.

Resumo

Background: Millions of people worldwide are infected with the Hepatitis A Virus (HAV) annually, making it one of the leading widely spread causes of acute viral hepatitis in developing countries across all continents. The severity of the infection is associated with the age of the patient and the simultaneous presence of a previous chronic liver disease. **Objective:** To evaluate the prevalence of anti-HAV antibodies as an indicator of viral infection, analyze genotypes of nucleotide sequences of the HAV genome in patients suspected of acute hepatitis at public healthcare institutions, and assess the association between this prevalence and factors such as gender, region, and socioeconomic status using questionnaires. **Materials and Methods:** Between October 2019 and May 2023, we analyzed 1,562 patients who met the inclusion and eligibility criteria for suspected acute hepatitis. **Results:** Out of the 1,562 individuals, 1,244 were seropositive for the Anti-HAV IgG marker, with greater significance in older individuals, with a median age of 45 years (IQR: 35 to 56) compared to 31 years (IQR: 25 to 39) in non-reactive individuals ($p < 0.001$). A higher prevalence of seropositivity was found in men compared to women ($p = 0.002$). The North region showed the highest seropositivity ($p < 0.001$). There was also an association between poor sanitation conditions and seropositivity, such as lack of sewage collection and consumption of untreated water ($p < 0.001$), as well as an association between heterosexual orientation and higher likelihood of seropositivity ($p = 0.015$). In the logistic regression analysis for Anti-HAV IgG seropositivity, age was significantly associated with seropositivity (OR = 1.09, 95% CI: 1.08 to 1.11, $p < 0.001$) and more frequent in men than in women (OR = 1.56, 95% CI: 1.16 to 2.11, $p = 0.004$). The North region showed a significant increase in the odds of seropositivity compared to all other regions. As for Anti-HAV IgM seropositivity, out of the 1,562 individuals, 97 were seropositive for this marker, being significantly higher in younger individuals, with a median age of 34 years (IQR: 28 to 40), compared to 42 years (IQR: 32 to 54) in non-reactive individuals ($p < 0.001$). There was higher seropositivity among men ($p < 0.001$). The South region exhibited higher seropositivity ($p < 0.001$). Non-heterosexuals significantly correlated with

increased odds of seropositivity ($p < 0.001$), as did having more than 2 sexual partners ($p < 0.001$). In the logistic regression analysis for anti-HAV IgM marker, age showed an inverse association with seropositivity (OR = 0.96, 95% CI: 0.94 to 0.98, $p < 0.001$), being more frequent in men (OR = 1.86, 95% CI: 1.11 to 3.21, $p = 0.021$). Consumption of seafood was significantly associated with increased odds of seropositivity for Anti-HAV IgM (OR = 2.26, 95% CI: 1.43 to 3.56, $p < 0.001$). The North region showed a significant reduction in the odds of seropositivity compared to the South region. Of the 1,562 cases, a total of 35 complete (or almost complete) HAV genomes were successfully recovered from metagenomics sequencing data. These genomes range from 6,625 to 7,462 bp in length (89-100% completeness), with an average GC content of 38%. The genomes were fairly similar in pairwise nucleotide alignment, classified as genotype I.A, and displaying identities ranging from 94.7 to 99.7%. **Conclusion:** Significant associations between seropositivity for the Anti-HAV IgG/IgM markers, with differences related to age, gender, geographic conditions, and behaviors were found. Emphasizing the importance of preventive strategies and public health interventions tailored to different demographic and regional characteristics

- OLIVEIRA, K. G.; SITNIK, R.; ROBINSON, P.J.; DOMINGUES, T.S.P.; INOUE C.A.; PANICO, C.T.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; PINHO, J. R. R. **Perfil da infecção pelo vírus da hepatite delta entre pacientes adultos suspeitos de hepatite aguda atendidos em serviços de saúde brasileiros.** In: 56º Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2024, Salvador. Anais do 56º Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2024.

Resumo

Introdução: Até 74 milhões de pessoas podem estar infectadas pelo vírus da hepatite Delta globalmente, podendo representar quase 5% do total de portadores crônicos do vírus da hepatite B. **Objetivo:** Determinar a frequência da infecção pelo vírus da hepatite Delta e analisar associações com outras formas de hepatite. **Materiais e métodos:** Estudo observacional e prospectivo conduzido em 31 serviços de saúde especializados, distribuídos por 16 estados nas diferentes regiões do Brasil. A coleta de dados e amostras de sangue ocorreu entre outubro de 2019 a maio de 2023. Para a identificação dos casos, utilizou-se, como critério diagnóstico, marcadores laboratoriais de hepatite aguda. **Resultados:** De um total de 1.752 pacientes, encontramos que 15% (n=257) apresentaram hepatites agudas causadas por vírus hepatotrópicos. O HDV representou 0,8% (n=13) desses casos, sendo encontrado apenas na região Norte do país, nos estados do Acre, Amazonas e Rondônia. Análises de regressão logística indicaram que pacientes diagnosticados com hepatite Delta em geral tinham quadros agudos ictericos sintomáticos em frequência significativamente maior em comparação com aqueles diagnosticados com outras formas de hepatite ($p=0,017$). A hepatite delta aguda afetava em geral pacientes casados ou em união estável, em frequência mais elevada em comparação com outras formas de hepatite ($p<0,001$). A presença de esplenomegalia foi significativamente maior entre os pacientes com hepatite D aguda ($p=0,026$). Na nossa casuística, todos os pacientes diagnosticados com hepatite D aguda eram heterossexuais ($p<0,001$). **Conclusão:** A hepatite Delta aguda ocorre ainda em nosso país com maior frequência na região norte do País, em especial nos estados do Acre, Amazonas e Rondônia. Maiores estudos na região amazônica como um todo, envolvendo populações ribeirinhas e indígenas são necessários para melhor avaliar o impacto desta infecção na região norte de nosso país.

- MALTA, F. M.; AMGARTEN, D.; FRANCO, R. R. A.; DORLASS, E. G.; RODRIGUES, P. H. S.; DOMINGUES, T. S. P.; OLIVEIRA, K.G.; SIQUEIRA, R.A.; ROBINSON, P. J.; PETRONI, R. C.; MALUF, M. M.; DOI, A. M.; SANTANA, R.; SITNIK, R.; PIMENTA, C.; SOUZA, F. M. A.; PEREIRA, G. F. M.; CERVATO, M.; PINHO, J. R. R. **Virome screening for pathogen identification in a national-wide brazilian cohort of patients with acute hepatitis.** In: 19^o Congresso Internacional da Associação Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional (AB3C), 2023, Curitiba. Suplemento 19^o Congresso Internacional da Associação Brasileira de Bioinformática, 2023.

Resumo

Introduction and goals: Acute viral hepatitis (AVH) is a significant cause of morbidity and mortality globally, and it represents an important health concern. Timely identification of the etiological agent causing acute hepatitis and the specific management is extremely important to reduce morbidity and mortality. Acute hepatic inflammation can be induced by noninfectious and many infectious causes, which the most common are secondary to a viral infection by the hepatotropic viruses [hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis D virus (HDV), hepatitis E virus (HEV)]. Current diagnostic methods for hepatitis viruses rely on serological tests or PCR-based techniques, which may not always provide a definitive diagnosis. Recently, metagenomic next-generation sequencing (mNGS) has emerged as a promising tool for improving the diagnosis of infectious diseases. This technique allows for the unbiased detection of pathogen genomes present in a clinical sample, including those that may be missed by conventional methods. Here, we aimed to investigate patients with acute hepatitis enrolled in a prospective, multicenter study using a metagenomic approach to detect viral genome. **Methods and results.** Plasma samples were used to perform viral metagenomic assay. Reverse transcription of RNA was performed based on a two-step cDNA random synthesis, resulting in the generation of double-stranded cDNA. Followed by PCR amplification of randomly primed cDNA. Libraries were prepared using Nextera® XT DNA Sample Library Preparation kit (Illumina, Inc., San Diego, CA). Denatured Libraries were paired-end sequenced on NextSeq platform (Illumina, Inc., San Diego, CA). The bioinformatics analysis of metagenomic sequencing data was performed using Varsmetagen (<https://varsomics.com/en/varsmetagen/>), an on-line platform that perform raw data quality control, human decontamination, pathogen identification, and finding confirmation through mapping and calculating quality metrics to specific target genome. Our study comprised a total of 1,414 subjects (Figure 2) from 28 Brazilian health centers: 343 patients presented viral pathogens detected (24.2% of positivity), including co-infections and accidental findings of viruses that are not associated with diseases (Pegivirus C and TTV). The main viruses that cause hepatitis (HAV, HBV, HCV and HDV) were detected in 41.7% of the positive

*samples. Additionally, were detected the following viruses: DENV, HIV, YFV, HTLV-1, HHV-8, Sabia virus, Norovirus, Aichivirus A, CMV, Erythrovirus B19, and Human polyomavirus 5. Co-infection was detected in 27 patients, the most clinically relevant combinations were: HCV + HIV, HBV + HIV and HBV + HIV + CMV (Table 1). Moreover, we were able to recover high quality data to characterize almost complete or whole genomes from different viral pathogens. Recovered genomes were also used to identify viral genotype and to perform phylogenetics analysis. **Conclusion:** Our finding shows the potential role of viral metagenomic to improve our ability to diagnose multiples and novel viral pathogens in a single assay, and to investigate viral transmission and evolution, playing a key role in public health surveillance. The viral metagenomic approach can also aid in the discovery of diagnostic markers for viral infections. By comparing the viral genetic material in infected individuals to that of healthy controls, researchers can identify specific viral sequences or host immune responses associated with viral infections.*

- PINHO, J. R. R.; OLIVEIRA, K. G.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; DOMINGUES, T. ; PUGLIESE, S.; SOUZA, L. O. C. E.; PANICO, C.T.; SITNIK, R.; AZEVEDO, R. S.; CARRILHO, F. J.; MALUF, M. M.; SIQUEIRA, R. A.; FERRAZ, M. L. C. C., FERREIRA M. C. J. M.; ABRÃO P. R.; NASTRI, A. C. S. S.; VASCONCELOS, M.; PINTO, A. S.; GONZALEZ, M. P.; FERREIRA, A.; PARANA R. F.; TENORE, S.; LEITE, O. H. M.; SOUZA, F. F.; GDALEVICI, C., *et al.* **Incidence rates of viral hepatitis a, b, c, d and e in patients with clinical conditions suggestive of acute liver diseases attended in public Brazilian health institutions throughout the five geographical regions.** In: Global Hepatitis Summit 2023, held in Paris, 2023, Paris. 18 ISVHLD Global Hepatitis Summit - ABSTRACTS, 2023. p. 431-431.

Resumo

Introduction: Viral hepatitis (VH) are notifiable infectious diseases and knowledge of the current patterns of incidence of the acute form in different regions of the country is fundamental for the elaboration of public policies for interrupting transmission chains. **Objective:** To determine the incidence rates of VH A, B, C, D and E in patients with clinical conditions suggestive of acute liver disease treated at some Brazilian health institutions participating in a PROADI project with the DCCI/SVS/MS. **Casuality and Methods:** Observational, prospective and multicenter study in 22 health institutions distributed in 14 Brazilian states, in the five regions of the country, in which only cases with suspected diagnosis of acute hepatitis were included. Demographic, epidemiological and clinical data were collected, as well as blood samples for laboratory analysis to research serological and molecular markers for the detection of acute HV A, B, C, D and E. **Results:** Between October 2019 and December 2022, 1360 suspected cases were studied and we had the following results: 1) anti-HAV IgM and/or HAVRNA: 57 – 4.2%; 2) IgM anti-HBc and (HBsAg and/or HBV DNA): 44 – 3.2%; 3) anti- HCV positive and viral load greater than 1,000 IU/mL: 91 – 6.7%; 4) positive anti-HEV IgM and/or detection of HEV RNA: 33 – 2.4%, only one of them positive for HEV RNA alone. 5) 12 patients from Western Amazon states were positive for anti-HDV and HDV RNA, but none were IgM anti-HBc positive. That is, in our series, all cases had a pattern of HDV/HBV superinfection and not coinfection. **Conclusion:** These preliminary data confirm the presence of acute cases of VH A, B, C and E in different Brazilian states and cases of HV D in the Western Amazon, reinforcing the need to continue verifying the presence of acute cases when looking for elimination of hepatitis as a public health problem.

- OLIVEIRA, K.G.; SOUZA, L. O. C. E.; ROBINSON, P. J.; DOMINGUES, T. S. P.; PANICO, C. T.; SITNIK, ROBERTA; UEHARA, S. N. D. O.; PINHO, JOÃO R. R. **Infecção pelo vírus da hepatite a (HAV) entre pacientes adultos suspeitos de hepatite aguda atendidos em serviços de saúde brasileiros.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2023, São Paulo. Anais do 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2023.

Resumo

Introdução: O vírus de hepatite A (HAV) causa uma doença aguda caracterizada por início súbito de sintomas, com fadiga, mal-estar, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia. Raramente, HAV pode causar doença hepática fulminante. A prevenção por meio da vacinação é fundamental para controlar a disseminação do vírus e reduzir o impacto da hepatite A aguda na saúde pública. **Objetivo:** Determinar a frequência de infecções prévias e agudas pelo HAV em pacientes >18 anos com suspeita clínica de doença hepática aguda atendidos em 29 centros de assistência às hepatites virais distribuídos nas cinco regiões brasileiras. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional e prospectivo. A coleta de dados e amostras de sangue ocorreu entre outubro de 2019 a maio de 2023. As amostras foram analisadas por testes sorológicos (anti-HAV total e IgM) e moleculares (PCRHAV). Foram considerados casos agudos de infecção por HAV aqueles que apresentavam anti-HAV IgM e/ou PCRHAV positivos. **Resultados:** Entre os 1.540 pacientes analisados [874 (57%) homens e 666 (43%) mulheres], 1.241 (81%) apresentaram anti-HAV total reagente. A frequência de anti-HAV total foi maior na região norte (92% - $p<0.001$). Em todas as regiões, 81 (5%) pacientes apresentaram infecção aguda por HAV. Casos agudos foram mais frequentes nas regiões Sudeste (56 – 8%) e Sul (22 – 7%) - $p<0.001$. Em relação ao sexo biológico, os casos de HAV aguda foram encontrados em 65 (7%) homens e 16 (2%) mulheres ($p<0.001$). Esta diferença foi maior nas regiões Sul (11% vs. 3% - $p=0.022$) e Sudeste (10% vs. 4% - $p=0.002$). Todos os casos genotipados ($n=54$) eram portadores do genótipo IA. **Conclusão:** HAV é um agente circulante em nosso país, sendo que nas regiões Sul e Sudeste, muitos casos são encontrados em pacientes com mais de 18 anos e é mais frequente entre homens. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste, a maior parte dos pacientes com mais de 18 anos já apresentam anticorpos anti-HAV totais nesta faixa etária.

- OLIVEIRA, K.G.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; SIQUEIRA, R. A.; INOUE, C. A.; SILVA, B. O.; PUGLIESE, S.; MALUF, M. M.; PINHO, J. R. R. **Caracterização do perfil epidemiológico de hepatites virais agudas a, b, c, d, e na região norte do brasil.** In: 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2023, São Paulo. Anais do 55º Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, 2023.

Resumo

Introdução: Na última década, diagnosticou-se 719.946 casos de hepatites virais no Brasil. Esta doença apresenta variedade de sintomas clínicos, podendo ser autolimitada ou em casos graves evoluir para óbito. Algumas manifestam-se apenas na forma aguda, enquanto outras se tornam crônicas. Destaca-se maior incidência em regiões socialmente desfavorecidas. **Objetivos:** Analisar a frequência das hepatites A, B, C, D e E em pacientes atendidos com suspeita clínica de hepatite aguda em 3 estados do Norte do Brasil. **Materiais e métodos:** Estudo observacional, prospectivo realizado em 3 serviços de saúde especializados. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos com quadro clínico sugestivo de hepatite aguda de outubro de 2019 a maio de 2023. Para a identificação dos casos, utilizou-se, como critério diagnóstico, marcadores laboratoriais sugestivos de hepatite aguda. **Resultados:** Foram incluídos 241 pacientes, sendo 120 (49,8%) de Rondônia, 103 (42,7%) do Amazonas e 18 (7,47%) do Acre (AC). Destes, 35 pacientes apresentavam hepatite aguda causada por vírus hepatotrópicos. A frequência em ordem decrescente foi: hepatite D (5%), C(4,1%), B(3,7%), E(1,2%) e A(0,4%). Com relação ao sexo, encontrou-se, para as hepatites B e E agudas, uma razão de 2 homens para cada mulher e para a hepatite D a razão foi de 3 homens para 1 mulher. A hepatite C aguda foi mais frequente no sexo feminino. **Conclusão:** Na região norte, a hepatite D é a mais frequente causa de hepatites agudas. Hepatite C também é uma causa frequente, bem como o HBV isolado (que fornece pacientes com possibilidade de evoluírem para a superinfecção delta). Estes resultados ressaltam a importância das medidas de controle destas infecções, que podem evoluir para casos crônicos, cirrose e carcinoma hepatocelular. É muito importante implantar medidas de controle, diagnóstico e tratamento precoce, especialmente reforçar a vacinação contra a hepatite B como estratégia eficaz para controlar as infecções pelos vírus B e D.

- SITNIK, R. ; OLIVEIRA, K. G.; SIQUEIRA R. A.; DOMINGUES, T. S. P.; ROBINSON, P. J.; SOUZA, L. O. C. E.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; PANICO, C. T.; INOUE, C. A.; MALUF, M. M.; AZEVEDO, R. S.; SOUZA, F. M. A.; PINHO, J. R. R. **Prevalence of serological and molecular markers of hepatitis b virus in patients with suspected acute hepatitis in Brazilian health services.** In: AMP 2023 Annual Meeting & Expo, 2023, Salt Lake City, UT, EUA. AMP 2023 Annual Meeting & Expo, 2023.

Resumo

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) infection represents a serious public health issue. According to the *Epidemiological Bulletin on Viral Hepatitis from the Brazilian Health Surveillance Secretary/2021*, from 1999 to 2020, 254,389 confirmed cases of HBV were reported in Brazil, making it the second leading cause of death among viral hepatitis. From 2000 to 2019, there were 16,722 registered deaths related to this condition. **Objective:** To determine the frequency of previous and acute HBV infections in patients over 18 years old with clinical symptoms of acute liver disease, attended at 29 viral hepatitis care centers distributed across the five Brazilian regions. **Materials and Methods:** Observational prospective study. Data and blood sample collection took place between October 2019 and June 2023. Samples were analyzed for HBV serological markers (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, and anti-HBc IgM) and molecular tests (PCRHBV). **Results:** A total of 1,587 patients were included, 321 (20.2%) from the South region, 738 (46.5%) from the Southeast, 236 (14.9%) from the North, 179 (11.3%) from the Northeast, and 113 (7.1%) from the Central-West region, with 897 (56.52%) being male and 690 (43.48%) female. The mean age was 43.1 years (SD=15.0). The comparison between the serological analysis results of HBV infection markers and the HBV-DNA detection analysis by PCR showed that 3.84% (61/1,587) of the samples were positive for acute hepatitis (anti-HBc+/anti-HBc IgM+/HBsAg and/or HBV DNA+). Of these, 21.3% (13/61) were from the Northeast region. Meanwhile, 4.72% (75/1,587) of the samples were positive for chronic hepatitis markers (anti-HBc+/anti-HBc IgM-/HBsAg and/or HBV DNA+), and 44% (33/75) were from the North region. Both acute and chronic hepatitis B were more frequent in males, with 5.0% (45/897) and 6.2% (56/897), respectively. Among the 88 samples subjected to genotyping, 44 (50%) were characterized as genotype A and 20 (22.7%) as genotype D. In the present study, 44.10% (700/1,587) of the patients were characterized by the absence of serological and molecular markers positivity for HBV (susceptible to HBV infection). **Conclusion:** These results highlight the importance of control measures for this infection, which can progress to chronic cases, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. It is crucial to implement control measures, early diagnosis, and treatment, especially to evaluate the current vaccination strategies implemented by healthcare services as an effective strategy to control hepatitis B virus infection.

- SITNIK, R.; OLIVEIRA, K. G.; SIQUEIRA, R. A.; MALUF, M. M.; ROBINSON, P. J.; AMGARTEN, D.; SOUZA, E. A.; DOMINGUES, T. S. P.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; SOUZA, L. O. C. E.; PANICO, C. T.; INOUE, C. A.; SOUZA, F. M. A.; PEREIRA, G. F. M.; PINHO, JOÃO R. R. **Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros.** In: Pesquisa e desenvolvimento em IST/HIV/Aids/Hepatites Virais no Brasil: inventário e catalogação das pesquisas oriundas dos editais públicos realizados pelo Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Brasília, 2023.

Resumo

Introdução e Justificativa: As hepatites virais representam importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Foram responsáveis por cerca de 1,34 milhões de óbitos em 2015, em todo o mundo, sendo que este número está aumentando ao longo da última década. A maioria dos casos de óbitos está relacionada às formas crônicas de doença, principalmente devido à cirrose hepática e suas complicações e ao carcinoma hepatocelular (CHC). Cerca de 4% dos casos de óbitos estão associados às formas fulminantes da doença hepática aguda. O presente projeto propõe ações para caracterizar melhor os casos de hepatites agudas atendidos em diferentes estados brasileiros e gerar informações relevantes para as políticas de saúde institucionalizadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados disponíveis sobre as hepatites agudas no nosso país necessitam ser avaliados para verificar se houve alguma modificação recente no padrão epidemiológico quanto à frequência dos casos relacionados com os diferentes agentes hepatotrópicos já conhecidos (vírus das hepatites A-E), bem como com outros agentes que podem causar quadros clínicos semelhantes, como herpesvírus (HSV1, HSV2, HHV6, HHV7, varicella-zoster, CMV, EBV), arbovírus (febre amarela, dengue, chikungunya, zika), parvovírus B19, adenovírus, parecovírus, enterovírus, HIV, leptospirose, toxoplasmose e sífilis, além da hepatite auto-imune). Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, que avalia pacientes atendidos em instituições participantes de saúde brasileiras, com quadros clínicos sugestivos de hepatopatia aguda, contando com a participação de 14 estados brasileiros nas cinco regiões do país. Foram colhidos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, bem como amostras de sangue que são analisadas no Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein. Pretende-se conhecer as características clínico-epidemiológicas e moleculares das hepatites virais agudas nos serviços de saúde brasileiros participantes. **Objetivos** Determinar as taxas de incidências das hepatites virais causadas por vírus hepatotrópicos nos serviços do estudo; identificar hepatites causadas por agentes não primariamente hepatotrópicos, considerando a prevalência por região; analisar os perfis epidemiológicos e sociodemográficos, envolvidos na transmissão dos agentes identificados; caracterizar os genótipos dos vírus hepatotrópicos identificados nos casos de hepatites agudas por estes agentes; comparar a etiologia entre pacientes coinfectados ou não infectados pelo HIV. **Materiais e**

Métodos Os centros participantes foram selecionados por cada coordenação estadual, de acordo com os seguintes critérios: profissionais especializados, que atendam no mínimo 2.000 pacientes por mês, com estrutura de coleta laboratorial, centrífuga e freezer -20°C, acesso à Internet e tratamento/acompanhamento dos pacientes que necessitarem de assistência médica. Dados demográficos e clínicos estão sendo coletados nos centros participantes, bem como amostras de sangue que estão sendo analisadas no Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo. Serão incluídos no estudo pacientes com ≥ 18 anos, caracterizados como casos suspeitos de hepatite aguda atendidos nos centros participantes e que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O número de participantes a ser atingido é de $n=2.280$. Até o dia 23 de abril de 2021, foram recrutados 293 pacientes e alguns resultados serão descritos a seguir. O projeto está previsto para terminar até dezembro de 2023. **Resultados Parciais:** **Dados Demográficos** No período de outubro de 2019 a outubro de 2021, foram coletados 626 casos com suspeita de hepatite aguda, provenientes de 14 estados brasileiros: São Paulo, Rio Grande do Sul, Amazonas, Paraná, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Pará, Acre, Rondônia, Bahia, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Santa Catarina. As regiões com maiores porcentagens das casuísticas previstas são as regiões Norte e Centro-Oeste, com 67% e 59%, respectivamente, seguidas pelas regiões Sudeste (com 27,5%), Nordeste (com 17,5%) e Sul (com 12,5%). Na inclusão dos gêneros, prevalecem homem cis, com 55,9%, e mulher cis, com 42,4%. Além disso, 88,3% dos pacientes são heterossexuais, 6,2% são homossexuais, 1,0% é bissexual e 4,5% não informaram sua orientação sexual. A média de idade foi de 43 anos. A maioria dos casos reside em zona urbana (90,7%), enquanto apenas 9,3% residem em zona rural. Quanto ao estado civil, 42,8% são casados, 32,2% solteiros, 12,4% em união estável, 4,9% viúvos, 4,9% divorciados e 2,8% separados. **Dados Laboratoriais:** A frequência dos critérios de inclusão é de 44,9% para os sintomáticos ictericos, 42,5% para os sintomáticos anictéricos e 12,6% para os assintomáticos anictéricos. Destes, apresentam alterações para Gama GT (GGT): 9% com 1x o limite de normalidade, 9% de 1 a 1,5x, 16% de 1,5 a 3x, 40% de 3 a 10x e 25% com 10x. Para TGP/ ALT: 17% com 1x o limite de normalidade, 6% de 1 a 1,5x, 14% de 1,5 a 3x, 36% de 3 a 10x e 28% com 10x. Para TGO/AST: 13% com 1x o limite de normalidade, 11% de 1 a 1,5x, 21% de 1,5 a 3x, 33% de 3 a 10x e 22% com 10x. Para bilirrubina direta: 43% com 1x o limite de normalidade, 5% de 1 a 1,5x, 11% de 1,5 a 3x, 14% de 3 a 10x e 27% com 10x. Para a bilirrubina indireta: 79% com 1x o limite de normalidade, 6% de 1 a 1,5x, 8% de 1,5 a 3x, 7% de 3 a 10x e para fosfatase alcalina, 37% com 1x o limite de normalidade, 22% de 1 a 1,5x, 28% de 1,5 a 3x, 12% de 3 a 10x e 1% com 10x. A frequência de casos com PCR positivo e/ou marcadores sorológicos de infecções agudas dos principais patógenos (IgM) é de: 8,7% para Dengue, 7,7% EBV, 6,1% HIV, 5,9% parvovírus, 5,8% CMV, 5,6% Hepatite C, 4,0% chikungunya, 2,9% febre Amarela, 2,7% Hepatite A, 1,9% herpes simplex, 1,9% toxoplasmose, 1,8% hepatite B, 1,8% hepatite D, 1,8% varicela, 1,0% Herpes 7, 1,0% adenovírus, 0,6% zika, 0,6% Herpes 6, 0,5% Leptospirose e 0,2% Enterovírus. Para sífilis, 8,3% dos casos foram positivos para os testes treponêmicos e não treponêmicos. Foram encontrados sintomas clássicos para hepatite aguda: náusea em 68,1%, anorexia em 62,2%, febre em 52,1%, icterícia em 47%, urina escura em 47%, vômitos em 41,2%, fezes esbranquiçadas em

22,4%, hepatomegalia 20%, RASH em 14,9%, esplenomegalia em 12,5% e adenomegalia em 9,8%. O Quadro 1, a seguir, mostra os patógenos e genótipos encontrados por estado nas amostras submetidas ao sequenciamento por Viroma. **Conclusão** Neste trabalho, estamos fazendo a definição das etiologias dos casos de hepatites agudas virais e por outros vírus hepatotrópicos em 14 estados das cinco macrorregiões brasileiras. As análises ainda estão em sua fase inicial, e pouco mais de 27% das amostras previstas pelo projeto já foram coletadas até o momento. O vírus mais frequentemente detectado nos pacientes incluídos foi o vírus da Dengue, em particular entre os pacientes não infectados pelo HIV. Já, dentre as hepatites virais encontradas, o HCV foi o vírus mais frequente. Muitos casos de vírus Epstein-Barr (EBV) foram identificados nos dois grupos (com ou sem infecção pelo HIV). O trabalho ainda está em sua fase inicial de coleta, mas já permite que sejam identificados os principais agentes de casos suspeitos de hepatites agudas atendidos nas diferentes regiões do país. Ainda é necessária uma análise conjunta com os grupos que atendem estes pacientes para que possamos diferenciar casos crônicos e agudos de infecções por HIV, HBV, HCV, CMV, EBV.

- OLIVEIRA, K.G.; DOMINGUES, T. S. P.; PUGLIESE, S.; PANICO, C. T.; SOUZA, L. O. C. E.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; SITNIK, R.; PINHO, J. R. R. **Incidência de Hepatites Virais Agudas A, B, C, D, E em Serviços de Saúde Brasileiros.** In: 54^o Congresso Brasileiro de Patologia Clínica/Medicina laboratorial, 2022, Florianópolis. JORNAL BRASILEIRO DE BRAZILIAN JOURNAL OF PATHOLOGY AND LABORATORY MEDICINE MEDICINA LABORATORIAL PATOLOGIA, 2022. v. 58. p. 44-44.

Resumo

Objetivo: *Hepatites virais (HV) são doenças infecciosas de notificação compulsória, e o conhecimento dos padrões atuais de incidência da forma aguda nas diferentes regiões do país é fundamental para a elaboração das políticas públicas de interrupção das cadeias de transmissão. Dessa forma, este estudo tem como objetivo determinar as taxas de incidências das HV A, B, C, D e E em pacientes com quadros clínicos sugestivos de hepatopatia aguda atendidos em algumas instituições de saúde brasileiras participantes de um projeto PROADI junto ao DCCI/SVS/MS. **Método:** Estudo observacional, prospectivo e multicêntrico em 22 instituições de saúde distribuídas em 14 estados brasileiros, nas cinco regiões do país, no qual foram incluídos apenas casos com suspeita diagnóstica de hepatites agudas. Foram coletados dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, bem como amostras de sangue para análise laboratorial para pesquisa dos marcadores sorológicos e moleculares para a detecção das HV agudas A, B, C, D e E. Entre outubro de 2019 a abril de 2022, foram estudados 972 casos suspeitos e tivemos os seguintes resultados: 1. anti-HAV IgM e/ou HAVRNA: 30 – 3,09%; 2. IgM anti-HBc e (HBsAg e/ou HBV DNA): 23 – 2,36%; 3. anti-HCV positivo e carga viral maior que 1.000 UI/ml: 63 – 6.48%; 4. anti-HEV IgM positivo e/ou detecção de HEV RNA: 31 – 3.18%, sendo só um deles positivo isoladamente para HEV RNA; 5. Doze pacientes de estados da Amazônia ocidental foram positivos para anti-HDV e HDV RNA, mas nenhum era IgM anti-HBc positivo, ou seja, em nossa casuística, todos os casos tinham padrão de superinfecção HDV/HBV e não de coinfeção. **Conclusão:** Esses dados preliminares confirmam a presença de casos agudos de HV A, B, C e E em diferentes estados brasileiros e casos de HV D na Amazônia ocidental, reforçando a necessidade de continuar verificando a presença de casos agudos no momento em que se busca a eliminação das hepatites como um problema de saúde pública.*

- PINTO, A. S.; BORGES E. R. J.; OLIVEIRA, K. G.; ROBINSON, P.J.; PINHO, J. R. R. **Características clínicas e epidemiológicas das hepatites agudas em um centro de referência no amazonas.** In: XXI SBAD - XXI Semana brasileira do aparelho digestivo, 2022, Florianópolis. Suplemento XXI Semana brasileira do aparelho digestivo, 2022.

Resumo

Introdução: Apesar dos enormes avanços médicos, ainda existem pontos de conflito em relação à patogênese das diferentes hepatites agudas, sendo necessário em muitos casos, passar por uma série de exames mais detalhados para diagnosticar o tipo de hepatite. O atual sistema de notificação brasileiro apresenta grandes limitações, podendo ocorrer subnotificações pela negligência e dificuldade de estabelecer do agente etiológico causador da infecção, algo que pode ter maior probabilidade de ocorrer na região norte do território brasileiro. **Objetivo:** descrever as características clínicas, epidemiológicas e moleculares das hepatites agudas em centro de referência no estado do amazonas. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo observacional descritivo de uma série de 50 casos de pacientes com elevação das transaminases em torno de $tgp \geq 10x$ superior ao limite de normalidade e $tgo \geq 1,5x$ superior ao limite de normalidade, com ou sem sintomas clínico, atendidos na demanda espontânea no ambulatório da fundação de medicina tropical doutor heitor vieira dourado, durante o período de 01 de janeiro de 2020 à 06 de junho de 2022. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 41 anos, obteve-se equilíbrio entre os gêneros masculino e feminino, ambos com 50% dos casos, o tempo médio de sintomas foi de 16 dias com prevalência de febre, náuseas, colúria e dor abdominal. Em relação aos níveis das enzimas hepáticas, os pacientes apresentaram uma média de $alt-tgp=1039$ (400-4993) ui/l e $ast-tgo=721$ (150-2136) ui/l. Destacam-se como agentes etiológicos das hepatites agudas os herpesvírus (28%), vírus da dengue (22%), coinfeção com hiv (14%) e hiv agudo (6%). 58% dos pacientes encontram-se de alta médica e 42% em seguimento ambulatorial. **Conclusão:** os dados disponíveis em nosso serviço de referência denotam agentes não primariamente hepatotópicos como causadores de inflamação hepática aguda, especialmente os vírus da dengue, hiv, herpesvírus, entre outros agentes como sífilis. Por isto é de extrema importância um diagnóstico diferencial dos diferentes tipos de inflamação hepática.

- SITNIK, R.; OLIVEIRA, K. G.; MALUF, M. M.; SIQUEIRA R. A.; ROBINSON, P. J.; PANICO, C. T.; SOUZA, L. O. C. E.; OLIVEIRA, D. O. P. S.; PINHO, J. R. R. **Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros.** In: XVII Inventário de pesquisas em IST/AIDS / Prefeitura do município de São Paulo, 2022, São Paulo. XVII Inventário de pesquisas em IST/AIDS, 2022. v. 17.

Resumo

Introdução: *Objetiva-se conhecer as características clínico-epidemiológicas e moleculares das hepatites virais agudas tratadas pelos serviços de saúde brasileiros. Além disso, há o interesse em determinar as taxas de incidências das hepatites virais (causadas por vírus hepatotrópicos), identificar hepatites (causadas por agentes não primariamente hepatotrópicos) e analisar os perfis epidemiológicos e sociodemográficos. O estudo também tem em vista caracterizar os genótipos dos vírus hepatotrópicos, identificados nos casos de hepatites agudas, além de comparar a etiologia entre pacientes coinfectados ou não infectados pelo HIV.* **Objetivo:** *Conhecimento das características clínico-epidemiológicas e moleculares das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros distribuídas nas cinco regiões geográficas do Brasil. Objetivos Específicos • Determinar as taxas de incidências das hepatites virais causadas por vírus hepatotrópicos nos serviços do estudo. • Identificar hepatites causadas por agentes não primariamente hepatotrópicos, considerando a prevalência por região. • Analisar os perfis epidemiológicos e sociodemográficos, envolvidos na transmissão dos agentes identificados. • Caracterizar os genótipos dos vírus hepatotrópicos identificados nos casos de hepatites aguda por estes agentes. • Comparar a etiologia entre pacientes coinfectados ou não infectados pelo HIV.* **Metodologia:** *Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, para avaliar pacientes consecutivamente atendidos em instituições de saúde brasileiras participantes, com quadros clínicos sugestivos de hepatopatia aguda, a nível nacional, contando com a participação de 15 estados brasileiros nas cinco regiões do país. Serão incluídos no estudo casos suspeitos de hepatite aguda até o número de 2.280 pacientes seja atingido, considerando o período dos triênios 2018-2020 e 2021-2023. Nos centros participantes, serão colhidos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, bem como amostras de sangue que serão enviadas e analisadas no laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein. Muitos centros participantes são indicados pelas Coordenadorias Estaduais. Devem possuir profissionais especializados, ter estrutura de coleta laboratorial, centrífuga e freezer -20°C, acesso à internet e garantir acesso ao tratamento/acompanhamento dos pacientes que necessitarem de assistência médica. Serão considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes com mais de 18 anos, caracterizados como casos suspeitos de hepatite aguda e atendidos nas unidades participantes do projeto, considerando o período do*

triênio. Os exames serão disponibilizados aos centros participantes por meio de login e senha específica para esta finalidade, conforme os prazos de liberação do laboratório. O projeto HEPAVI se iniciou no 1º semestre de 2018, com aprovação na CONEP em 22 de agosto de 2019. Até o 2º semestre de 2021, 19 centros de 5 regiões do Brasil participam do estudo. Atualmente todos os centros já se encontram com treinamento validado. Dos 25 bolsistas a serem contratados, 19 já estão contratados. As coletas se iniciaram no mês de outubro de 2019 e estão em andamento para atingir um número de 2.280 pacientes, com expectativa de encerrar a inclusão dos pacientes em dezembro de 2022, com divulgação dos resultados ao final de 2023. Resultados As amostras dos anos de 2019, 2020 e 2022 são insuficientes para representar os estados, com exceção do Mato Grosso do Sul, sendo que no ano de 2021 houve um aumento da coleta, mas ainda não foi possível atingir a amostra mínima calculada para a maioria dos estados. Há expectativa de melhorar este cenário com a retomada plena dos atendimentos nos centros assistenciais que colaboram com este projeto, possivelmente para o ano de 2022. Entre os pacientes atendidos, 57,48% são do sexo masculino e 42,52% do sexo feminino, com as seguintes identidades de gênero declaradas: 55,71% homens cis; 42,32% mulheres cis; 0,59% mulheres trans; 0,39% não binários e 0,99% não declararam. Quanto à orientação sexual os pacientes incluídos estão assim distribuídos: 86,98% heterossexuais; 9,86% homossexuais; 0,99% bissexuais e 1,78% não responderam esta pergunta. Quanto ao estado civil 42,43% são solteiros, 39,24% casados, 8,17% em união estável, 4,58% divorciados e 3,39% viúvos. Até 21/7/2022, 49% das amostras previstas foram analisadas até o momento. Dentre os vírus hepatotrópicos clássicos, a maior frequência foi do vírus da hepatite C. Sífilis é um agente frequente de coinfeções na população estudada. Conclusão Este estudo está permitindo o mapeamento dos principais agentes das hepatites no Brasil e fornecerá dados para a orientação de políticas públicas para o controle desta patologia no país.

- MALUF, M. M.; SITNIK, R.; PINHO, J. R. R.; OLIVEIRA, K. G.; ROBINSON, P. J. **Study of epidemiological and clinical characteristics of Acute Viral Hepatitis in Brazilian Health Services.** In: 2º Congresso Virtual SBP/ML Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial, 2021. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial - Suplemento Científico, 2021. v. 57. p. 22-22

Resumo

Objective: The primary aim of this study is the clinical-epidemiological and molecular characterization of acute viral hepatitis in Brazilian health services from all geographic regions of the country to provide relevant information to institutionalized health policies within the Unified Health System. **Method:** This study will evaluate patients with symptoms and/or signs suggestive of acute liver disease, in Brazilian health institutions in all five geographic Brazilian regions. Demographic, epidemiological and clinical data will be collected, as well as blood samples to be analysed at Hospital Israelita Albert Einstein Clinical Laboratory. Molecular and serological tests were performed in order to identify the cause for the hepatitis. **Conclusion:** Untill now, our protocol could characterize acute hepatitis in half of recruited patients, and the frequency of viral hepatitis was very low among them. We are still recruiting patients and performing a broader range of tests, such as virome by NGS sequencing, to better characterize the causes for disease in this population. **References:** 1. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action. Geneva: WHO; 2012 [cited 2017 Jan 17]. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/Framework/en/>. 2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e hepatites virais. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 3. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Esquadrão G, Raimondo G, SIMG-Messina Grupo de Estudo para Hipertransaminasemia. Avaliação dos níveis de enzimas hepáticas e identificação de pacientes com doença hepática assintomática na atenção primária. Intern Emerg Med. 2017; 12(2): 181-86. 4. Brasil. Ministério da Saúde. A B C D E das hepatites virais para agentes comunitários de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

- SITNIK, R.; OLIVEIRA, K. G.; MALUF, M. M.; RODRIGUES, P. H. S.; SIQUEIRA R. A.; ROBINSON, P. J.; SOUZA, F. M. A.; PEREIRA, G. F. M.; PINHO, J. R. R. **Study of Epidemiological and Clinical Characteristics of Acute Viral Hepatitis in Brazilian Health Services.** In: AMP - Annual Meeting & Expo, 2021, Philadelphia. The Journal of Molecular Diagnostics. p. 1603-1603.

Resumo

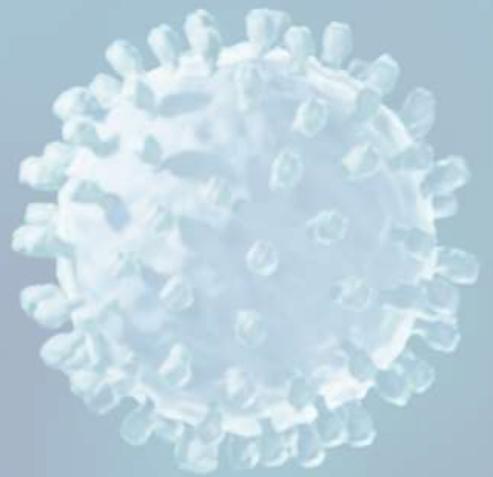
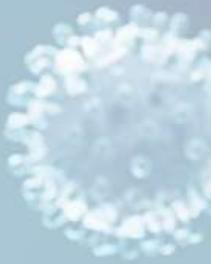
Introduction: Acute viral hepatitis is a disease of great clinical importance. Available data on acute hepatitis in Brazil need to be reevaluated regarding the different hepatotropic agent (hepatitis A to E virus) frequencies, as well as other agents that can cause similar clinical conditions, such as herpesvirus (HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7), arbovirus (yellow fever, dengue, chikungunya, Zika), parvovirus B19, adenovirus, parechovirus, enterovirus, human immunodeficiency virus (HIV), leptospirosis, toxoplasmosis, and syphilis, in addition to autoimmune hepatitis. In this context, the primary aim of this study is the clinical-epidemiological and molecular characterization of acute viral hepatitis in Brazilian health services from all geographic regions of the country to provide relevant information to institutionalized health policies within the Unified Health System. **Methods:** This study will evaluate patients with symptoms and/or signs suggestive of acute liver disease in Brazilian health institutions in all 5 geographic Brazilian regions. Demographic, epidemiological, and clinical data will be collected, as well as blood samples to be analysed at Hospital Israelita Albert Einstein Clinical Laboratory. Molecular and serological tests were performed to identify the cause for the hepatitis. **Results:** Until now, 292 patients ranging from 20 to 80 years old were recruited from 11 Brazilian states. As expected, most of the patients come from São Paulo (130, 44.5%). It was possible to identify the etiology in 145 (49.6%) patients, and the most common viruses found were EBV and dengue in 17.1%, and 13.7% of the patients, respectively. Hepatitis B was present in 4.4% of the patients, hepatitis A in 4.1%, and hepatitis C in 2.7%. Also, 8.9% of the patients were infected with HIV. We could also see differences in etiology distributions among the different Brazilian regions. **Conclusions:** Our protocol could characterize acute hepatitis in half of recruited patients, and the frequency of viral hepatitis was very low among them. We are still recruiting patients and performing a broader range of tests, such as virome by next-generation sequencing, to better characterize the causes for disease in this population.

- SITNIK, R.; MALUF, M. M.; OLIVEIRA, K. G.; SIQUEIRA, R. A.; AMGARTEN, D.; SOUZA, E. A.; RODRIGUES, P. H. S.; ROBINSON, P. J.; SALES, M. N.; PINHO, J. R. R. **Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas em serviços de saúde brasileiros.** In: VII Encontro Científico de Pesquisas Aplicadas à Vigilância em Saúde, 2021, Brasília. Pesquisas Aplicadas à Vigilância em Saúde, 2021.

Resumo

Objetivos: Conhecer as características clínico-epidemiológicas e moleculares das hepatites virais agudas tratadas pelos serviços de saúde. **Objetivos específicos:** 1) Determinar as taxas de incidência das hepatites virais (causadas por vírus hepatotrópicos); 2) Identificar hepatites (causadas por agentes não primariamente hepatotrópicos) e analisar os perfis epidemiológicos e sociodemográficos; 3) Caracterizar os genótipos dos vírus hepatotrópicos, identificados nos casos de hepatites agudas, além de comparar a etiologia entre pacientes coinfectados ou não infectados pelo HIV. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, para avaliar pacientes consecutivamente atendidos em instituições de saúde brasileiras participantes, com quadros clínicos sugestivos de hepatopatia aguda, em nível nacional, contando com a participação de 14 estados brasileiros nas cinco regiões do país. Serão incluídos no estudo casos suspeitos de hepatite aguda até se atingir o número de 2.280 pacientes, considerando o período do triênio. Nos centros participantes, serão colhidos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, bem como amostras de sangue a serem enviadas e analisadas no Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein. Os centros participantes serão indicados pelas coordenadorias estaduais e devem possuir profissionais especializados, que atendam no mínimo 2.000 pacientes por mês, ter estrutura de coleta laboratorial, centrífuga e freezer a -20°C, acesso à internet e garantir acesso ao tratamento/acompanhamento dos pacientes que necessitarem de assistência médica. Serão considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes com mais de 18 anos, caracterizados como casos suspeitos de hepatite aguda e atendidos nas unidades participantes do projeto, considerando o período do triênio. Os exames serão analisados progressivamente no Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein e todos os resultados serão disponibilizados aos centros participantes por meio de login e senha específica para essa finalidade, conforme os prazos de liberação do laboratório. **Resultados:** O projeto se iniciou no 1º semestre de 2018, com aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) em 22 de agosto de 2019. Está prevista a participação de 19 centros de cinco regiões do Brasil. Atualmente sete centros já se encontram com o treinamento validado, quatro estão agendados e sete aguardam aprovação. As coletas iniciaram no mês de outubro e a meta é atingir um número de 2.280 pacientes, com divulgação dos resultados ao final de 2020. **Conclusão:** Estamos aguardando o início das coletas para realizar a análise dos resultados, após a devida aprovação pela Conep e pelos CEPs das diferentes instituições.

Anexos



Anexos

Anexo I - TCLE

	<p>Página 1 de 4</p>  <p>PROADI-SUS Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde</p>
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
<hr/> DADOS SOBRE A PESQUISA	
<p>TÍTULO DA PESQUISA: Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros.</p>	
<p>PESQUISADOR PRINCIPAL: Dr. João Renato Rebello Pinho</p>	
<p>DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Departamento de Biologia Molecular do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein.</p>	
<p>Convidamos você para participar da pesquisa: "Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros".</p>	
<p>A hepatite é uma inflamação do fígado que pode ser provocada por diversas causas incluindo vírus, medicamentos, doenças autoimunes, dentre outras. As hepatites causadas por vírus e medicamentos são as mais frequentes. Dentre os vírus causadores de hepatite destacam-se aqueles que têm preferência pela infecção das células do fígado que são: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite Delta (HDV) e vírus da hepatite E (HEV).</p>	
<p>Esta pesquisa tem por objetivo conhecer as causas de hepatite aguda entre os pacientes atendidos com esta suspeita em alguns centros brasileiros. Em alguns pacientes a causa da hepatite aguda não é identificada, podendo estar relacionada a diversos fatores. Nesses casos, iremos realizar diferentes testes de laboratório para ajudar no diagnóstico.</p>	
<p>Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados: se você aceitar participar deste estudo, será aplicado um questionário para termos informações a seu respeito e sobre sua doença. Você terá o direito de não responder qualquer pergunta caso não queira ou não se sinta confortável, sem que haja nenhum prejuízo para você. Além dos exames necessários para diagnóstico na instituição em que você está sendo atendido, para o estudo serão coletados 6 tubos de sangue (2 secos – 4,9 mL e 4 com EDTA gel – 4,9 mL). A coleta de sangue será realizada na veia do antebraço. Se necessário, estas informações serão coletadas através do seu prontuário.</p>	
<p>Possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa: a coleta de sangue não envolve risco importante para a sua saúde, no entanto, pode gerar desconforto em função da picada da agulha, que é levemente dolorosa. No local da picada a pele poderá ficar roxa; caso isto aconteça, esse problema desaparece em poucos dias sem nenhum cuidado especial.</p>	
<p>Benefícios esperados para o participante: o benefício direto para você será a possibilidade de ter um diagnóstico que envolve a realização de exames que não são realizados normalmente pela instituição em que você está sendo atendido. Serão realizados os seguintes exames: enzimas hepáticas (TGP, TGO, GGT, Fosfatase Alcalina), Bilirrubinas totais (direta e indireta), pesquisa de hepatites por vírus (A, B, C, D e E), HIV, Dengue, Zika, Chikunguya, Febre Amarela, Toxoplasmose, Sífilis,</p>	
<p>Versão 4 - 11/07/2019</p>	<p>Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rubrica do pesquisador _____</p>

Leptospirose, hepatites autoimunes, CMV, EBV, Parvovirus, Herpes virus 1-2-6-7, Varicela, Adenovirus, Parechovirus, Enterovirus e dosagem de ceruloplasmina. Também serão realizadas outras técnicas para o estudo dos agentes causadores destas doenças. Não será realizado nenhum outro exame ao longo do estudo sem a sua autorização prévia.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa: em qualquer momento do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal neste centro participante é **Dr.(a)** _____, que pode ser encontrado no endereço: _____

e no telefone: _____. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**, telefone: _____, horário de funcionamento: _____ e-mail: _____. Você receberá uma via original deste TCLE para poder consultar as informações sobre o projeto e o telefone para contato.

Garantia de liberdade: Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que haja nenhum prejuízo para você no acesso ao tratamento, ou na continuidade do tratamento na instituição.

Direito de confidencialidade: Seus dados serão mantidos estritamente confidenciais. Nenhum dado seu será divulgado sem o seu consentimento. As informações obtidas através do prontuário serão analisadas junto com as dos outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, garantido assim o total sigilo dos dados ao longo do estudo.

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas: você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais deste estudo assim que os pesquisadores tiverem conhecimento desses resultados. Quanto aos seus resultados individuais, você poderá ter acesso no próprio centro participante.

Despesas e compensações: você será convidado para participar do estudo e realizará todos os procedimentos no dia em que comparecer à unidade de saúde para assistência. O tempo de aplicação do questionário será de aproximadamente 30 minutos. Sua participação neste estudo é voluntária, caso aceite participar, haverá o ressarcimento de despesas relacionadas à sua participação, ou para seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação.

Destino do material coletado: após as análises realizadas nesta pesquisa as amostras coletadas serão armazenadas. Esse armazenamento será através de um biorrepositório do laboratório de Biologia Molecular do Hospital Israelita Albert Einstein sob responsabilidade do Dr. João Renato Rebelo Pinho. Vale lembrar que o não consentimento para o armazenamento desse material não significa exclusão do voluntário do estudo.

Direito a assistência: será garantido o direito a assistência integral, imediata e gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios, pelo tempo que for necessário. Você tem direito de obter indenização por eventuais danos causados pela pesquisa, que é um dos direitos legais, garantidos pela regulamentação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos.

Direito a acompanhamento e tratamento clínico: se você for diagnosticado através do estudo e seu caso necessitar assistência médica, será direcionado conforme fluxo habitual do centro participante.

Interrupção do estudo: o estudo será descontinuado ou encerrado somente após a devida análise e aprovação do Sistema CEP/Conep, salvo nos casos de justificada urgência em benefícios dos participantes do estudo.

CEP/Conep: o Comitê de Ética e Pesquisa - CEP tem como objetivo revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, com responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Terá também papel consultivo e educativo, estimulando a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e solicitar a sua apuração. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP- é uma comissão do Conselho Nacional de Saúde - CNS, com a função de criar normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. A Conep está localizada no endereço: SRTV 701, SRTVN, Edifício PO 700 - Brasília, DF - Asa Norte, Brasília - DF, 70723-040.

CONSENTIMENTO PARA ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA:

() Concordo em participar do presente estudo, porém **NÃO AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() Concordo em participar do presente estudo e **AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, sendo **necessário** meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

() Concordo em participar do presente estudo e **AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, **dispensando** meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros". Eu discuti com o (a) Dr(a). _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e estou ciente que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome completo do participante da pesquisa

Assinatura do participante da pesquisa

Data ____ / ____ / ____

Nome completo do representante legal

Assinatura do representante legal

Data ____ / ____ / ____

Nome completo do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador responsável

Data ____/____/____

*Nome completo da testemunha imparcial

Data ____/____/____

*Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome do responsável pelo estudo

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO: M F

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO _____ Nº _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE _____ ESTADO _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (_____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: _____ SEXO: M F

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____ Nº _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____ ESTADO _____

CEP: _____ TELEFONE: DDD (_____) _____

Anexo II - Questionário

Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros. Page 2

Dados do Paciente

Record ID _____

Nome completo do Paciente _____

Prontuário local do paciente _____
(Registro interno do paciente no centro participante. Por exemplo, número de prontuário.)

Identificador único de atendimento no projeto _____
(Identificador único do projeto fornecido pelo centro coordenador (HIAE) na forma de etiquetas)

Data de inclusão _____

Data de nascimento _____

Idade _____

Sexo biológico Feminino
 Masculino
 Intersexo (Hermafrodita)

Identidade de Gênero Homem cis
 Mulher cis
 Homem trans
 Mulher trans
 Travesti
 Não binário
 Não se aplica
 Ignorado

Raça/Cor: Preta
 Parda
 Indígena
 Branca
 Amarela
 Ignorado/Não informado

Trabalha em ocupações que têm contato direto com fluidos corporais ou sangue? Não Sim
(Por exemplo: Enfermagem e outras profissões da área de saúde, manicure, profissionais do sexo, massagista, etc.)

Se sim, qual a sua ocupação? _____

11-09-2023 15:41 projectredcap.org 

CEP residencial do participante do projeto

(Formato 00000-000. Caso não saiba, favor buscar em:
<http://www.buscacep.correios.com.br/sistemas/buscacep/>)

Município de residência do participante do projeto

Estado da residência do participante do projeto

- Acre - AC
- Alagoas - AL
- Amapá - AP
- Amazonas - AM
- Bahia - BA
- Ceará - CE
- Distrito Federal - DF
- Espírito Santo - ES
- Goiás - GO
- Maranhão - MA
- Mato Grosso - MT
- Mato Grosso do Sul - MS
- Minas Gerais - MG
- Pará - PA
- Paraíba - PB
- Paraná - PR
- Pernambuco - PE
- Piauí - PI
- Rio de Janeiro - RJ
- Rio Grande do Norte - RN
- Rio Grande do Sul - RS
- Rondônia - RO
- Roraima - RR
- Santa Catarina - SC
- São Paulo - SP
- Sergipe - SE
- Tocantins - TO

Telefone de contato do participante do projeto

(Incluir código de área (XX)00000 0000)

E-mail do participante do projeto

Modo preferencial de contato

- Telefone ou celular
- Celular via aplicativo whatsapp
- Email

Características geográficas do local de residência

- zona urbana
- zona rural

Estado civil

- Solteiro
- Casado
- Viúvo
- Divorciado
- Separado
- União Estável
- informação não disponível

Elegibilidade

Caso suspeito de Hepatite Aguda?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Critério de inclusão	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Sintomático icterício (Desenvolveu icterícia subitamente há menos de 30 dias, com ou sem sintomas como febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e acolia fecal).<input type="radio"/> Sintomático anictérico (Sem icterícia, com um ou mais sintomas como febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia e na investigação laboratorial apresenta valor aumentado das aminotransferases ≥ 10 vezes o limite superior da normalidade).<input type="radio"/> Assintomático anictérico (Sem icterícia e sem sintomas que sugiram hepatite aguda, com aumento súbito de aminotransferases ≥ 10 vezes o limite superior da normalidade).
Resultado recente de sorologia positiva para hepatite ou aminotransferase alterada (maior do que 10X limite superior normal)?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Idade superior a 18 anos?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Assinou o TCLE?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Destino da amostra após este estudo?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, dispensando meu consentimento a cada nova pesquisa.<input type="radio"/> AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa.<input type="radio"/> NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico. (Verificar resposta no TCLE.)
TCLE	

Dados Clínicos

Data do início dos sintomas relacionados a este atendimento _____

Duração da doença (dias) _____

Sintomas

	Não	Sim
Náuseas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Febre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Icterícia (olhos e/ou pele amarelados)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vômitos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Urina escura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anorexia (falta ou perda de apetite)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fezes esbranquiçadas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RASH (Vermelhidão na pele)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatomegalia (Fígado aumentado)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Esplenomegalia (Baço aumentado)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Adenomegalia (Linfonodos aumentados)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Histórico de Exposição

Teve contato com caso confirmado ou suspeito de hepatite viral?

Não Sim
(Considerar período de 2 semanas a 3 meses antes do início dos sintomas)

Viajou recentemente?

Não
 Sim, dentro do Brasil
 Sim, para Europa
 Sim, para Ásia e/ou Oceania
 Sim, para América Latina
 Sim, para Estados Unidos e/ou Canadá
 Sim, para África
(Considerar período de 2 semanas a 3 meses antes do início dos sintomas)

Para quais estados Brasileiros?

Acre - AC
 Alagoas - AL
 Amapá - AP
 Amazonas - AM
 Bahia - BA
 Ceará - CE
 Distrito Federal - DF
 Espírito Santo - ES
 Goiás - GO
 Maranhão - MA
 Mato Grosso - MT
 Mato Grosso do Sul - MS
 Minas Gerais - MG
 Pará - PA
 Paraíba - PB
 Paraná - PR
 Pernambuco - PE
 Piauí - PI
 Rio de Janeiro - RJ
 Rio Grande do Norte - RN
 Rio Grande do Sul - RS
 Rondônia - RO
 Roraima - RR
 Santa Catarina - SC
 São Paulo - SP
 Sergipe - SE
 Tocantins - TO

Tem acesso a esgoto e água tratada?

Não Sim

Comeu frutos do mar crus ou mal cozidos?

Não Sim
(Considerar período de 2 semanas a 3 meses antes do início dos sintomas)

Teve contato com alguém procedente do exterior ou de outra região do Brasil?

Não
 Sim, de outra região do Brasil
 Sim, da Europa
 Sim, da Ásia e/ou Oceania
 Sim, da América Latina
 Sim, da Estados Unidos e/ou Canadá
 Sim, da África
(Considerar período de 2 semanas a 3 meses antes do início dos sintomas)

Qual região do Brasil?

- Sudeste
 Sul
 Centro-Oeste
 Norte
 Nordeste

Utilizou medicamentos injetáveis?

- Não
 Sim, há menos de 6 meses
 Sim, há mais de 6 meses

Descrever medicamentos e dose (últimos 6 meses)

Utilizou algum outro tipo de medicamento para algum tratamento específico?

- Não
 Sim, há menos de 6 meses
 Sim, há mais de 6 meses

Descrever medicamentos e dose (últimos 6 meses)

Descrever medicamento e tempo de utilização

Usou algum medicamento contendo acetaminofeno ou paracetamol (ex: Tylenol) nos últimos 7 dias?

- Não Sim

Descrever medicamento, dosagem e tempo de utilização

Utilizou algum medicamento natural (cápsulas, chás medicinais ou alucinógenos)?

- Não
 Sim, há menos de 6 meses
 Sim, há mais de 6 meses

Descrever o medicamento natural e tempo de utilização

Utilizou algum tipo de suplemento alimentar?

- Não
 Sim, há menos de 6 meses
 Sim, há mais de 6 meses
(Shakes, vitaminas, etc.)

Descrever o suplemento alimentar, quantidade e tempo de utilização

Você foi submetido ou exposto a:

	Não	Sim, há menos de 6 meses	Sim, há mais de 6 meses
Tatuagem/Piercing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Acupuntura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tratamento cirúrgico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tratamento dentário	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Transplante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hemodiálise	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Acidente com material biológico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uso de PEP (Profilaxia Pós Exposição por HIV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uso de PrEP (Profilaxia Pré Exposição por HIV)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Complemento do Histórico

Orientação sexual

- Heterossexual
- Homossexual
- Bissexual
- Outros
- Não informado

Nos últimos 6 meses, com quantas pessoas teve relações sexuais?

Fez uso de drogas injetáveis?

- Não
- Sim, há menos de 6 meses
- Sim, há mais de 6 meses
- Recusou-se a responder

Fez uso de drogas inaláveis (por exemplo: maconha, cocaína, merla e/ou crack)?

- Não
- Sim, há menos de 6 meses
- Sim, há mais de 6 meses
- Recusou-se a responder

Consome bebidas alcoólicas?

- Nunca
- Raramente
- Uma vez por semana
- Duas vezes por semana
- Três vezes por semana
- Quatro vezes por semana ou mais

Em geral, no dia que você bebe, quantas doses de bebida alcoólica você consome?

- 1 dose
 - 2 doses
 - 3 doses
 - 4 doses ou mais
- (1 dose de bebida alcoólica equivale a 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada)

Informações complementares

(Por exemplo: uso de outros medicamentos não contemplados no questionário, ou outros tipos de drogas ilícitas, alimentos, práticas não convencionais e medicina alternativa.)

B.1 Se sim, identificar a etiologia (é possível assinalar uma ou mais alternativas):

- Herpesvírus (HSV1/ HSV2)
- Herpesvírus (HHV6)
- Herpesvírus (HHV7)
- Varicella-Zoster
- CMV
- EBV
- Febre amarela
- Dengue
- Zika
- Chikungunya
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Parecovirus
- Enterovirus
- HIV
- Leptospirose
- Toxoplasmose
- Sífilis
- Outro
- Não foi possível a identificação do agente etiológico

B.1. Se outro agente infeccioso:

C. Hepatite com quadro agudo de outra etiologia:

- Autoimune
- Medicamentosa
- Alcoólica
- Outra

C.1 Qual outra etiologia?

D. Outro diagnóstico clínico (especificar):

5. Alta do serviço de referência após avaliação e normalização dos parâmetros clínicos e/ou laboratoriais:

- Não
- Sim
- Sem informação

6. Se sim, qual critério de alta clínica:

- remissão dos sintomas, podendo persistir discreta adinamia e sintomas digestivos vagos
- normalização das bilirrubinas
- normalização do tempo de protrombina
- normalização das aminotransferases, com pelo menos duas dosagens normais com intervalo de quatro semanas, devido à possibilidade de recrudescência

7. Quando não houve normalização dos parâmetros clínicos e laboratoriais, qual foi o seguimento:

- Encaminhamento para Atenção Primária em Saúde (Unidade Básica de Saúde) para continuidade do cuidado
- Encaminhamento para Atenção Especializada para continuidade do cuidado
- Abandono/perda do seguimento no serviço de saúde de referência
- Óbito
- Internação hospitalar

Formulario De Desfechos

FORMULÁRIO DE DESFECHOS PROJETO "ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DAS HEPATITES VIRAIS AGUDAS EM SERVIÇOS DE SAÚDE BRASILEIROS"

1. Identificação do paciente: [record_id]; Nome do paciente: [patient_name]

2. Centro participante: [record-dag-label]

3. Comorbidades:

- Hipertensão arterial
- Diabetes
- Obesidade
- Neoplasia
- HIV
- Outras

3.1 Outras comorbidades

4. Hipótese diagnóstica final referente ao quadro de hepatite que levou a inclusão no projeto:

A. Hepatite por vírus primariamente hepatotrópico (A, B, C, D e E)? Não Sim

A.1 Se sim, o quadro é: Agudo
 Crônico
 Não é possível distinguir

A.2 Se sim, identificar o tipo (é possível assinalar uma ou mais alternativas):
 vírus da hepatite A
 vírus da hepatite B
 vírus da hepatite C
 vírus da hepatite D
 vírus da hepatite E

B. Hepatite aguda por outro agente infeccioso? Não Sim

8. Tratamento realizado (referente à hipótese diagnóstica final):

DATA:

ALT _____

AST _____

BT _____

BD _____

FA _____

GGT _____

Albumina _____

INR _____

DATA:

CV do HBV-DNA _____

CV do HCV-RNA _____

CV do HDV-RNA _____

DATA:

AntiHSc total _____

AntiHSc IgM _____

HBsAg _____

Anexo III – Controle Interno

Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros.
Page 33

Controle Interno

Amostra foi válida? Não
 Sim
 Parcial (volume insuficiente)
 Parcial (amostra hemolisada)

Paciente retornou para buscar resultados iniciais? Não
 Sim
 Entregue ao médico assistente

Recebemos o recibo assinado do reembolso dos custos (Cartão)? Não
 Sim

Número do Proxy _____

CPF _____

Anexar recibo do cartão escaneado

Por que o recibo não foi enviado? Paciente estava internado
 Paciente não retornou e não pode ser contatado
 Paciente foi a óbito
 Esqueceram de entregar o cartão de ressarcimento
 Esqueceram de entregar o recibo
 Não houve necessidade

Fluxo de exames finalizado? Não
 Sim

Qual o motivo da não realização dos testes? Amostra hemolisada
 Amostra insuficiente
 Perda da amostra
 Quebra do tubo
 Outros (especificar)

Especifique o motivo: _____

-- DIAGNÓSTICO --

O paciente tem diagnóstico fechado? Sim
 Não

O paciente tem infecção por HIV? Sim
 Não

11-09-2023 15:41 projectredcap.org 

Orientações Técnicas

**“Estudo das Características Epidemiológicas
e Clínicas das Hepatites Virais Agudas em
Serviços de Saúde Brasileiros”**

São Paulo – SP

2019



Dr. João Renato Rebello Pinho

Coordenador Médico

Laboratório de Técnicas Especiais

Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE

Autores

Dra. Maira Marranghello Maluf

Roberta Sitnik

Ketti Gleyzer de Oliveira

Deyvid Emanuel Amgarten

Ricardo Andreotti Siqueira

Edson Alves de Souza

INTRODUÇÃO

As hepatites virais representam um importante problema de saúde pública no Brasil e em todo o mundo. Juntos, esses vírus foram responsáveis por cerca de 1,34 milhões de óbitos em 2015, a nível mundial. Dados da WHO revelam um aumento de cerca de 22% no número de óbitos relacionados às hepatites virais, ao longo da última década (Global Hepatitis Report, 2017).

A maioria dos casos de óbito (96%) está relacionada às formas crônicas da doença, principalmente devido à cirrose hepática e suas complicações, como o Carcinoma Hepatocelular (CHC). Cerca de 4% dos casos de óbitos estão associados às formas fulminantes da doença hepática aguda (Global Hepatitis Report, 2017).

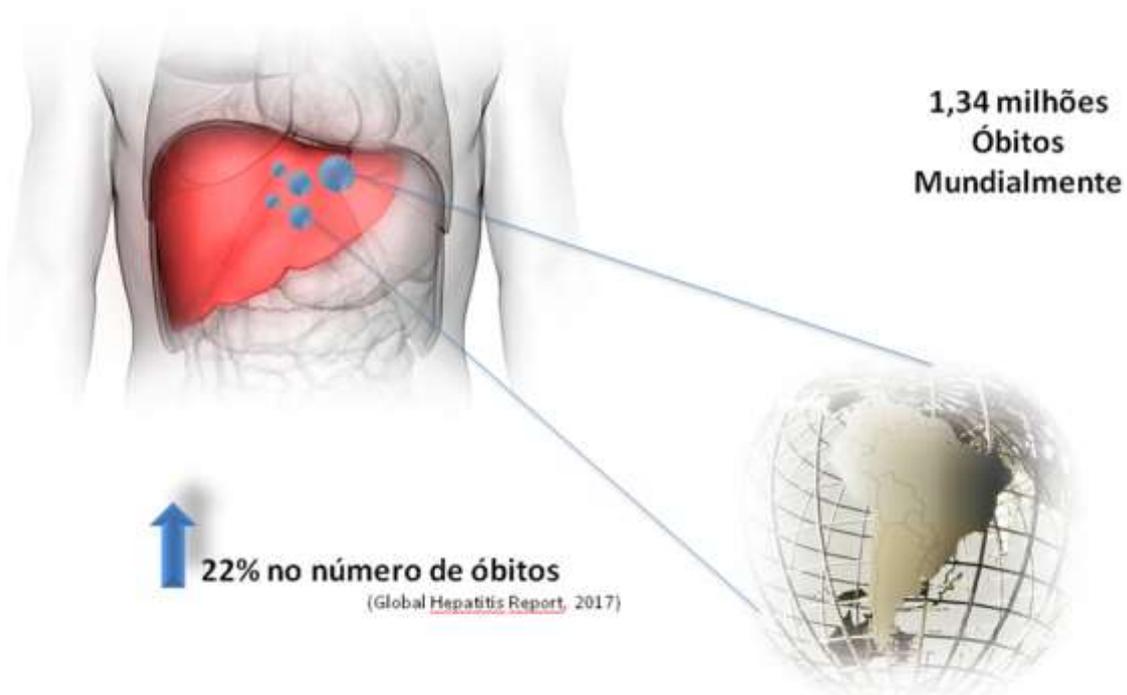


Figura 1: Dados da WHO indicando aumento no número de óbitos por HCV na última década

Dentro deste contexto, é meta da WHO estabelecer um plano de ações estratégicas voltadas à eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública em todo o mundo até o ano de 2030. O objetivo desse plano é reduzir de forma significativa a ocorrência de novos casos de hepatites e as altas taxas de morbidade e mortalidade associadas às hepatites B e C. No entanto, ações específicas também têm sido voltadas ao controle das outras hepatites virais, particularmente hepatites A e E (Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021, 2017).

O Brasil é signatário desse plano estratégico e tem desenvolvido importantes ações nesse sentido. De 1999 a 2016, foram notificados no SINAN 561.058 casos confirmados de hepatites virais no Brasil. Destes, 162.847 (29,0%) são referentes aos casos de hepatite A, 212.031 (37,8%) de hepatite B, 182.389 (32,5%) de hepatite C e 3.791 (0,7%) de hepatite D (Boletim Epidemiológico 2017).

Importante mencionar que o atual sistema de notificação brasileiro apresenta grandes limitações. Entre elas, destacam-se a ausência de notificação de grande número de casos e imprecisões relativas ao estabelecimento etiológico específico, devido às dificuldades de acesso a exames laboratoriais adequados em grande parte do território brasileiro.

O caminho para a eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública no Brasil depende do conhecimento do impacto destas doenças nas diferentes regiões do país, da identificação de novos casos dessas infecções, da interrupção da cadeia de transmissão da doença e, finalmente, da instituição de tratamento adequado a todos os pacientes infectados.

O presente projeto propõe ações para caracterizar melhor os casos de hepatites agudas que recebemos para atendimento em nossas instituições em diferentes estados brasileiros e, desta forma, gerar informações extremamente relevantes para as políticas de saúde institucionalizadas no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Os dados disponíveis sobre as hepatites agudas no Brasil necessitam ser avaliados para verificar se houve alguma modificação recente no padrão epidemiológico quanto à frequência dos casos relacionados com os diferentes

agentes hepatotrópicos já conhecidos (vírus das hepatites A a E), bem como com outros agentes que podem causar quadros clínicos semelhantes, como é o caso dos Herpesvírus (HSV1, HSV2, HHV6, HHV7, Varicella-Zoster, CMV, EBV), Arbovírus (Febre amarela, Dengue, Zika, Chikungunya, Oropouche, Mayaro), Parvovírus B19, Adenovírus, Parecovírus, Enterovírus, HIV, Leptospirose, Toxoplasmose e Sífilis, além da pesquisa para Hepatite Auto-imune. Estes dados serão muito importantes para guiar políticas públicas de prevenção e assistência nos diferentes locais do Brasil.

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, que avaliará pacientes consecutivamente atendidos em instituições participantes de saúde brasileiras, com quadros clínicos sugestivos de hepatopatia aguda, a nível nacional, contando com a participação de 14 estados brasileiros nas cinco regiões do país. Serão incluídos no estudo casos suspeitos de hepatite aguda até que o número de 2.280 pacientes seja atingido, considerando o período do triênio. Serão colhidos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, bem como amostras de sangue que serão analisadas no Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein.

OBJETIVOS DO ESTUDO

Geral

Conhecimento das características clínico-epidemiológicas e moleculares das hepatites virais agudas em serviços de saúde Brasileiros distribuídas nas cinco regiões geográficas do Brasil.

Específicos

Determinar as taxas de incidências das hepatites virais causadas por vírus hepatotrópicos nos serviços do estudo;

Identificar hepatites causadas por agentes não primariamente hepatotrópicos, considerando a prevalência por região;

Analisar os perfis epidemiológicos e sociodemográficos, envolvidos na transmissão dos agentes identificados;

Caracterizar os genótipos dos vírus hepatotrópicos identificados nos casos de hepatites aguda por estes agentes;

Comparar a etiologia entre pacientes co-infectados ou não infectados pelo HIV.

OBJETIVOS DO TREINAMENTO PRESENCIAL

Garantir ao profissional participante o conhecimento das políticas, normas e diretrizes do estudo;

Conhecimento dos procedimentos do primeiro atendimento;

Capacitar o profissional na execução das funções pertinentes ao cargo, pela leitura dos procedimentos específicos, discussões dos pontos críticos e esclarecimento de dúvidas.

TREINAMENTO INICIAL – EQUIPE DE CAMPO

A formação mínima inicial incluirá:

Adaptação: conhecimento geral do projeto.

Leitura: individual do procedimento pelo profissional responsável de cada centro participante;

Participação: presencial dos profissionais necessários indicados pelo pesquisador principal de cada centro participante nos treinamentos ministrados pela equipe do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) juntamente com um representante do Ministério da Saúde quando necessário;

Discussão: de dúvidas entre os participantes e foco nos pontos críticos de cada etapa;

Prática: de cada etapa do processo com um profissional da equipe HIAE juntamente com um representante do Ministério da Saúde quando necessário;

Avaliação: do profissional participante no desempenho da prática operacional;

Liberação: do profissional participante para atuar na rotina prática após ciência de todo o processo.

Observação: Caso o profissional treinado não atinja o aproveitamento mínimo necessário para exercer as atividades do projeto, o treinamento deverá ser repetido.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES

Critérios de Inclusão

Apresentar quadro clínico de caso suspeito de hepatite aguda, conforme descrito nos critérios de elegibilidade;

Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Idade \geq 18 anos;

Documento com foto;

Critérios de Exclusão

Quadro não suspeito de hepatite aguda;

Não ter assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

< 18 anos;

Não apresentar documento com foto.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios clínicos de elegibilidade para participação no estudo foram definidos em consenso pela equipe profissional responsável e baseados em evidências científicas. Devem ser utilizados para orientar o processo de inclusão do paciente.

O candidato à inclusão no projeto deve se enquadrar em uma das três categorias abaixo:

Sintomático Ictérico

Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente há menos de 30 dias, com ou sem os seguintes sintomas:



Figura 2: Sintomas clínicos dos pacientes sintomáticos ictericos

Sintomático Anictérico

Indivíduo sem icterícia, que apresente um ou mais sintomas:



Figura 3: Sintomas clínicos dos pacientes sintomáticos anictéricos

Assintomático Anictérico

Indivíduo sem icterícia e sem sintomas que sugiram hepatite aguda, com aumento súbito de aminotransferases ($\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade).



Figura 4: Clínica dos pacientes assintomáticos anictéricos

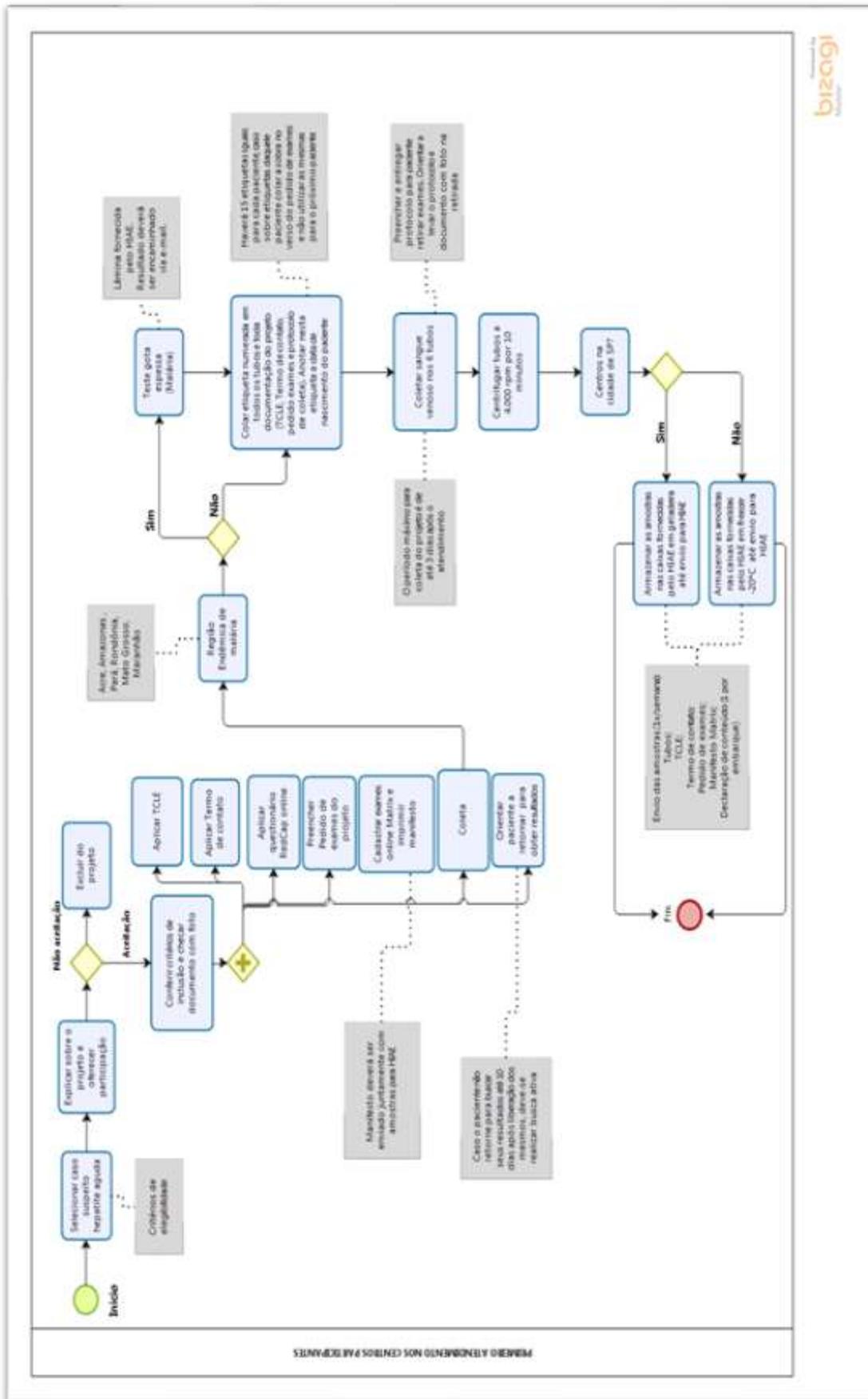
RESUMO DO FLUXOGRAMA

Neste tópico, é abordado um resumo geral de todo o procedimento.

No centro participante:

1. Aplicação do TCLE;
2. Aplicação do Termo de Contato;
3. Preenchimento do questionário REDCap;
4. Preenchimento do pedido de exame;
5. Preenchimento do cadastro no sistema Matrix;
6. Encaminhamento do paciente para coleta;
7. Realização da coleta;
8. Realização do teste de gota espessa para Malária (regiões endêmicas) e envio imediato do resultado para a equipe do HIAE;
9. Centrifugação e armazenamento adequado das amostras;
10. Preparo da documentação e encaminhamento da amostra para o centro laboratorial do HIAE/SP.

FLUXOGRAMA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Página 1 de 4

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO HEBRAICA DE
RESPONSABILIDADE SOCIAL

PROADI-SUS
Programa de Apoio ao Desenvolvimento
Institucional do Sistema Único de Saúde

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Dr. João Renato Rebello Pinho

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Departamento de Biologia Molecular do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein

Convidamos você para participar da pesquisa: "Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros".

Figura 6: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

CONSIDERANDO que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Fig. 6**) consiste no ato de decisão, concordância e aprovação do paciente ou de seu representante, após a necessária informação e explicações, sob a responsabilidade do profissional do centro participante, a respeito dos procedimentos diagnósticos que lhe são indicados;

CONSIDERANDO que as informações e os esclarecimentos do profissional que estará aplicando, na obtenção do consentimento do paciente, são fundamentais para que o processo ocorra livre de influência;

RECOMENDA-SE que, nas decisões sobre a participação do paciente, os responsáveis pela aplicação devem levar em consideração o documento TCLE, **“ASSINADO E DATADO”**.

Em resumo, as seguintes recomendações são apresentadas no TCLE:

1. Esclarecimento claro, pertinente e suficiente sobre justificativas, objetivos esperados, benefícios, riscos, efeitos colaterais, complicações, duração, cuidados e outros aspectos específicos inerentes à execução, tendo como

objetivo obter o consentimento livre e a decisão segura do paciente para a participação no projeto;

2. A forma verbal é a normalmente utilizada para obtenção de consentimento para todos os procedimentos realizados;
3. A redação está em linguagem clara, permitindo ao paciente entender o procedimento, na medida de sua compreensão;
4. O paciente, ou seu representante legal, após todos os esclarecimentos, assumem a responsabilidade de cumprir fielmente todas as recomendações feitas pelo profissional responsável.

Nesse contexto, o TCLE apresenta-se como um guia especialmente elaborado para auxiliar os profissionais em sua nobre missão de aplicá-lo, com o máximo de sua atenção e zelo, em benefício da saúde dos pacientes, conforme determinam os

Princípios Fundamentais do Código de Ética em Pesquisa.

Conduta durante a aplicação do TCLE

1. Solicitar a presença de uma testemunha caso o (a) paciente seja analfabeto (a), semi-analfabeto (a), portador de deficiência auditiva ou visual. É obrigatória a assinatura do representante legal do referido participante, sem suspensão dos direitos de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade;
2. Explicar junto ao paciente e/ou familiares e/ou acompanhantes a participação na pesquisa, a proposta do projeto, revisando com leitura e interpretação todo o conteúdo do TCLE e esclarecendo todas as dúvidas existentes do paciente;
3. Certificar de que o paciente compreendeu todas as informações descritas no documento, enfatizando os riscos e benefícios de participar do estudo;
4. Enfatizar ao paciente que ele poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem causar nenhum ônus ou problema ao seu tratamento;
5. Entregar uma cópia do TCLE ao paciente;
6. Conferir os dados preenchidos com os do documento com foto;
7. O responsável pela pesquisa no centro participante deverá rubricar todas as páginas do TCLE, assinar e datar nas três vias, no campo destinado a ele;
8. Se na presença de uma testemunha imparcial, aguardar o consentimento após sua explicação ao paciente e assim solicitar que a testemunha rubrique todas as páginas, assine e date no campo destinado à testemunha;

9. Solicitar ao paciente e/ou sua testemunha, a confirmação de que foi entregue uma via do TCLE, por meio da sua assinatura com data na última página da via que ficará no centro participante;
10. Arquivar duas vias do TCLE, assinado pelo **responsável da pesquisa no centro participante**, pelo **participante/testemunha** na pesquisa e pelo **pesquisador responsável pelo estudo**, junto aos documentos do estudo daquele paciente;
11. Fornecer ao paciente uma via original, assinada por todas as partes;
12. Em caso de necessidade de novo consentimento durante a condução do estudo o procedimento deverá seguir o mesmo fluxo;
13. Caso haja algum desvio de qualquer um dos procedimentos descritos acima, o profissional responsável pela aplicação do termo deverá comunicar imediatamente a equipe responsável.

PONTOS IMPORTANTES: *A partir da aceitação em participar da pesquisa, solicitar:*

- ✓ Rubrica do paciente e pesquisador em todas as páginas;
- ✓ Assinatura do paciente ou responsável e pesquisador no campo correspondente;
- ✓ Data atual no TCLE em três vias.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA CONTATO

The image shows a document titled "Termo de Consentimento para Contato com o Paciente" from the "ALBERT EINSTEIN - SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA - Responsabilidade Social". The form contains the following text:

Eu, _____, inscrito (a) no CPF sob nº _____, declaro que fui devidamente esclarecido da importância de tomar conhecimento dos resultados de meus exames e dos benefícios de iniciar ou dar continuidade ao tratamento proposto caso meus exames venham a ser positivos para Hepatites Agudas.

Declaro ainda que autorizo os responsáveis deste centro (unidade de atendimento) a entrarem em contato comigo, caso eu não compareça nas datas previamente agendadas, desde que respeitados meus direitos à privacidade e sigilo da informação.

Caso necessário, prefiro que o contato seja realizado via:

- Contato telefônico: () _____ - _____ / () _____ - _____
- Whatsapp: () _____ - _____
- SMS: () _____ - _____
- E-mail: _____

Figura 7: Termo de Consentimento para contato com o paciente

O Termo de Consentimento para Contato é um termo obrigatório que autoriza o centro participante a entrar em contato com o paciente, quando necessário, através do meio de comunicação solicitado por ele. Caso o participante não queira preencher não poderá participar do estudo.

Conduta durante a aplicação do Termo de Consentimento para Contato

1. Solicitar a presença de uma testemunha caso o (a) participante seja analfabeto (a), semi-analfabeto (a), portador (a) de deficiência auditiva ou visual. É obrigatória a assinatura do representante legal do referido

participante, sem suspensão dos direitos de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade;

2. O Termo de consentimento para contato deve ser obtido de cada paciente participante;
3. Explicar junto ao paciente a participação na pesquisa e/ou acompanhantes, a importância do termo de consentimento para contato, revisando com leitura e interpretação todo o conteúdo do termo e esclarecendo todas as dúvidas existentes do paciente;
4. Certificar de que o paciente compreendeu a importância deste termo, enfatizando-o sobre a importância de um bom acompanhamento e tratamento do mesmo;
5. Enfatizar ao paciente que ele poderá modificar o endereço fornecido a qualquer momento, sem causar nenhum ônus ou problema em seu acompanhamento e tratamento;
6. Conferir os dados preenchidos;
7. Se na presença de uma testemunha imparcial, aguardar o termo de consentimento para contato após sua explicação ao paciente e assim solicitar que a testemunha rubrique a página, assine e date no campo destinado à testemunha;
8. Arquivar o termo de consentimento para contato, assinado pelo responsável da pesquisa no centro participante, e participante/testemunha da pesquisa, junto aos documentos do projeto daquele paciente;
9. Caso haja algum desvio de qualquer um dos procedimentos descritos acima, o profissional responsável pela aplicação do termo deverá comunicar imediatamente a equipe responsável.

PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO REDCAP

O Manual do REDCap está formatado para fornecer informações sobre o uso e navegação do sistema REDCap para o preenchimento dos dados do estudo. O REDCap é uma plataforma *web* para o preenchimento das fichas clínicas eletrônicas e bancos de dados de forma rastreável e segura em relação à confidencialidade de dados. Caberá ao profissional responsável de cada centro participante realizar a aplicação e preenchimento do questionário de forma eletrônica por meio de um *Tablet* fornecido pelo projeto.

Acessando o Website REDCap

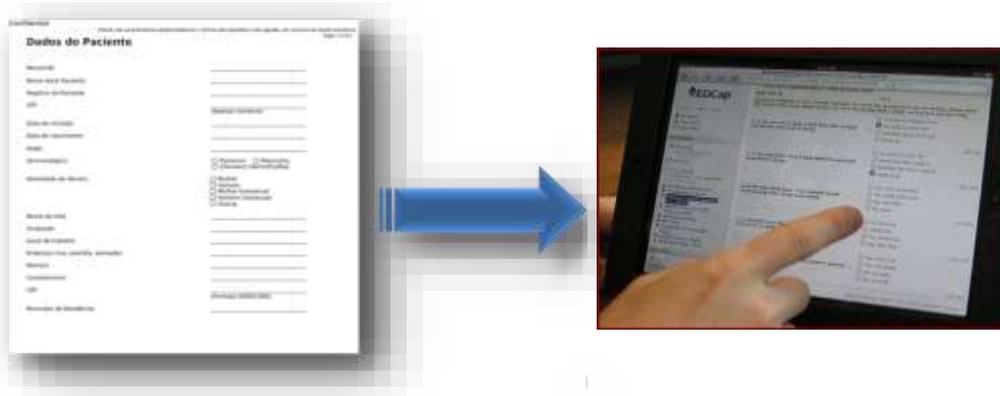


Figura 8: Sistema REDCap

1. A equipe do HIAE fornecerá um nome de usuário e senha para o profissional bolsista e para o PI responsável do centro participante do **“Estudo das Características Epidemiológicas e Clínicas das Hepatites Virais Agudas em Serviços de Saúde Brasileiros”**;
2. Para o fornecimento do login e senha, o profissional bolsista e o PI responsável do centro participante receberão um termo de responsabilidade, que deverá ser assinado e entregue à equipe HIAE. Em

seguida, serão enviadas instruções via email para criação do usuário e cadastramento de senha;

3. Por favor, notifique a equipe HIAE quaisquer mudanças na equipe profissional que acessar a rede;
4. O sistema em Rede de Captura de Dados para a Pesquisa do projeto **“Estudo das Características Epidemiológicas e Clínicas das Hepatites Virais Agudas em Serviços de Saúde Brasileiros”** pode ser acessado a qualquer momento pelo link de conexão do REDCap no website www.redcap.einstein.br ou aplicativo instalado no Tablet;
5. As informações de conexão no REDCap deverão ser confidenciais;
6. Lembre-se de escolher uma senha segura;
 - ✓ Use uma combinação de letras maiúsculas e minúsculas, e números;
 - ✓ Considere usar uma palavra chave para lembrar sua senha.
7. Se o usuário esquecer sua senha entrar no website www.redcap.einstein.br para solicitação da mesma, será solicitada para recuperação da senha a palavra chave, em caso de esquecimento da palavra chave não será fornecida nova senha.

PASSOS PARA A NAVEGAÇÃO NO TABELAT (APP MOBILE)

1. Encontre o ícone do aplicativo RedCap na área de trabalho do Tablet. Em seguida, clique no ícone;
2. Escolha seu nome de **“Usuário”**;
3. Coloque sua **“Senha”**;

4. Selecionar “Entrar”;
5. Selecionar “My Projects”;

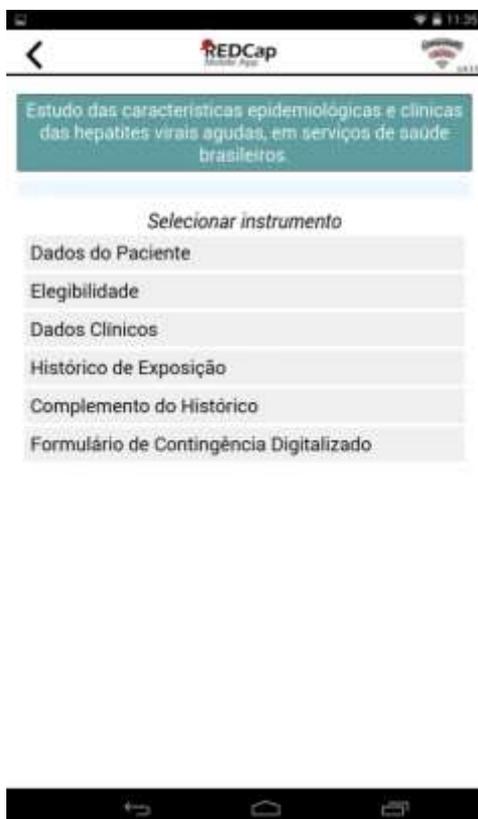


6. Selecionar “Estudo Das Características Epidemiológicas E Clínicas Das Hepatites Virais Agudas Em Serviços De Saúde Brasileiros”;
7. Selecionar “Coletar Dados”;



8. Selecionar “Dados do Paciente”;

9. Selecionar “Criar novo registro”;



10. Digitar o “**Nome do Paciente**”;
11. Digitar o “**Prontuário**” do paciente;
12. Digitar o “**Número identificador único de atendimento no projeto**” presente nas etiquetas;
13. Selecionar no calendário a “**Data do Cadastro**”;
 - ✓ As datas devem ser colocadas usando o formato AAAA-MM-DD, isto é, 2019-04-25. É altamente recomendado que a opção do calendário seja usada. Clique no ícone  e escolha o mês e ano apropriados das caixas suspensas. Então clique no dia apropriado.
14. Obrigatório ser \geq 18 anos;
15. Idade aparecerá “**automaticamente**” após preenchimento do campo anterior;
16. Selecionar qual o “**Sexo biológico**”;
17. Selecionar qual a “**Identidade de gênero**”;
18. Preencher com “**Sim/Não**”, em casos de “sim” descrever a ocupação do paciente;
19. Digitar o “**CEP**” residencial do paciente,
20. Digitar o “**Município**” residencial do paciente;
21. Digitar o “**Estado**” residencial do paciente;
22. Digitar o “**Telefone**” de contato do paciente;
23. Digitar o “**E-mail**” pessoal ou para recado do paciente;
24. Selecionar o modo preferencial para contato com o paciente;
25. Selecionar se o paciente pertence a “**Zona Urbana ou Rural**”;

26. Seleccionar o “Estado Civil” do paciente;

Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros.

Dados do Paciente

Show instrument controls

Record ID 894-1

Nome completo do Paciente

Prontuário local do paciente

Identificador único de atendimento no projeto

Data de inclusão

Data de nascimento

Idade

Sexo biológico

Identidade de Gênero

Identidade de Gênero

Trabalha em ocupações que têm contato direto com fluidos corporais ou sangue?

CEP residencial do participante do projeto

Município de residência do participante do projeto

Estado da residência do participante do projeto

Telefone de contato do participante do projeto

E-mail do participante do projeto

Modo preferencial de contato

Características geográficas do local de residência

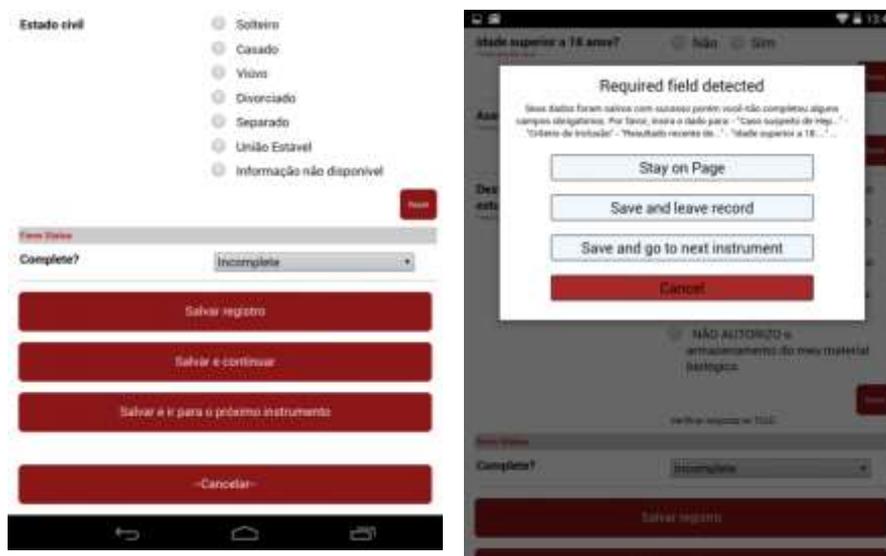
27. Em “Incomplete” não selecionar nenhuma outra opção. O preenchimento desse campo deve ser feito somente pela equipe do HIAE;

- ✓ No final de cada formulário, é exibido um campo para seleção do estado do formulário como incompleto ou completo. Alterar esta opção, mudará como o formulário é exibido na grade de evento. Portanto, quando você chegar ao final de um formulário, revise-o cuidadosamente para certificar-se de que tudo foi preenchido mas mantenha este ícone como “**INCOMPLETO**”. A equipe do HIAE fará a auditoria final das informações quando receberem as amostras, e em caso de necessidade de alguma informação adicional entrará em contato com o responsável pelo preenchimento do REDCap para corrigir o que for necessário. Todavia, **não** deixe de preencher nenhum dos campos obrigatórios para que as amostras sejam válidas.

28. Selecionar “**Salvar e continuar**”;

29. Todos os “**Campos obrigatórios**” deverão ser preenchidos corretamente, uma vez que os campos sejam preenchidos corretamente, selecionar “**Save and Go to Next instrument**” (Salvará e irá para o próximo formulário);

OBS: A não ser que de outra forma instruído, “**NÃO**” deve haver campos em branco. Por favor, se esforce para encontrar os dados necessários no prontuário do paciente. Se muitos dados estiverem faltando de um paciente em particular, esta amostra por ser considerada “**INVÁLIDA**”, sendo excluída do estudo. Isso pode causar prejuízos ou atrasos para o estudo.



30. Selecionar “**Sim/Não**” se o paciente tem suspeita de infecção por hepatite aguda;

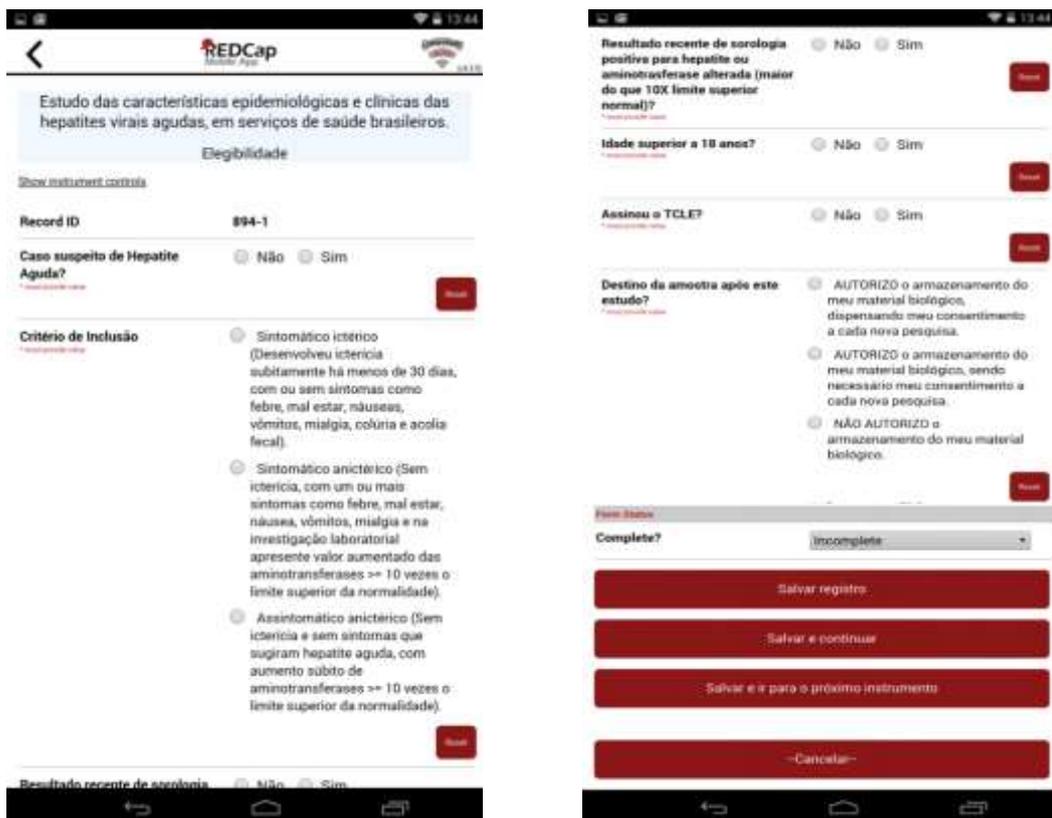
31. Selecionar o “**critério de inclusão**” usado para inclusão do paciente no estudo;

32. Selecionar se houve sorologia “**Recente**” nos últimos 3 dias;

33. Selecionar se o paciente é maior de **18 anos** (critério “**Rigorous**” a seguir);

34. Selecionar se o paciente assinou ou não o **TCLE**;

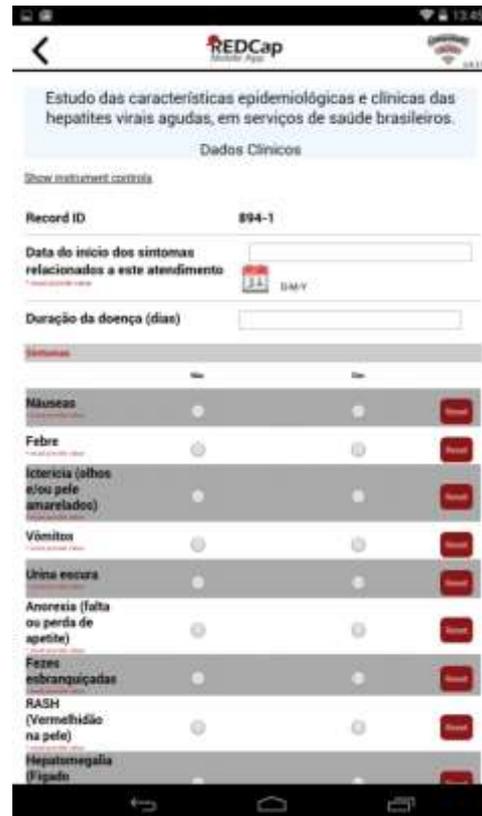
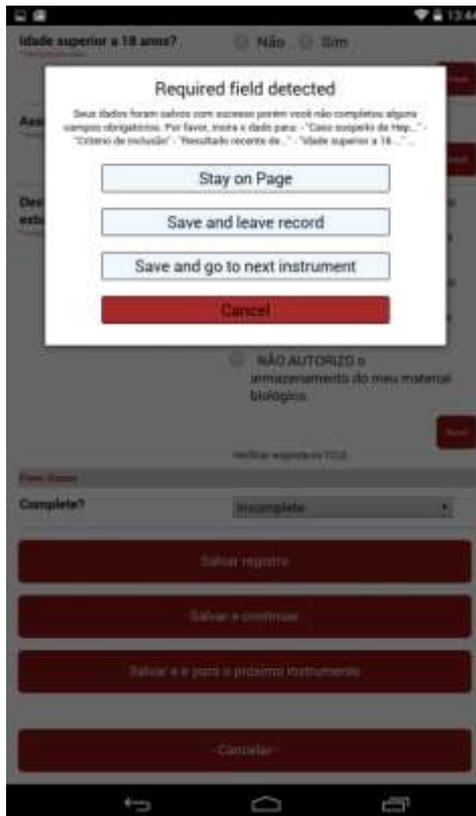
35. Selecionar a alternativa adequada sobre a utilização futura da amostra do paciente de acordo com o TCLE;
36. Selecionar **“Incomplete”** não selecionar nenhuma outra opção. O preenchimento desse campo deve ser feito pela equipe do HIAE;
37. Selecionar **“Salvar e continuar”**;



38. Todos os **“Campos obrigatórios”** deverão ser preenchidos corretamente, uma vez que os campos sejam preenchidos corretamente, selecionar **“Save and Go to Next instrument”** (Salvará e irá para o próximo formulário);
39. Selecionar a data do início dos sintomas (Muito importante, pois dependendo da data poderá não significar caso agudo);

40. Observar que o “**número de dias dos sintomas**” será calculado automaticamente;

41. Selecionar “**Sim/Não**” para náuseas, febre, icterícia, vômito e urina escura, fezes, RASH, hepatomegalia;



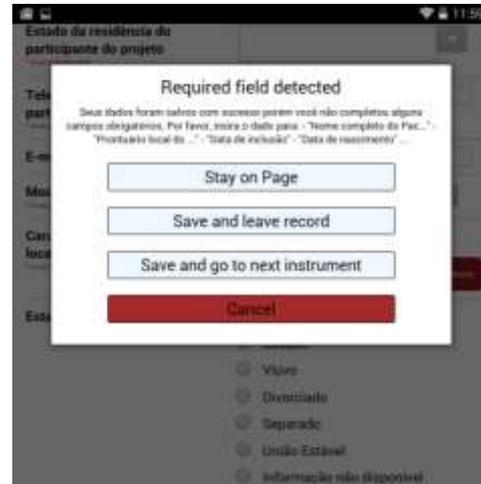
42. Selecionar “**Sim/Não**” para esplenomegalia e adenomegalia;

43. Em “**Incomplete**” não selecionar nenhuma outra opção. O preenchimento desse campo deve ser feito pela equipe do HIAE;

44. Selecionar “**Salvar e Continuar**”;

45. Todos os “**Campos obrigatórios**” deverão ser preenchidos corretamente, uma vez que os campos sejam preenchidos corretamente, selecionar

“Save and Go to Next instrument” (Salvará e irá para o próximo formulário);

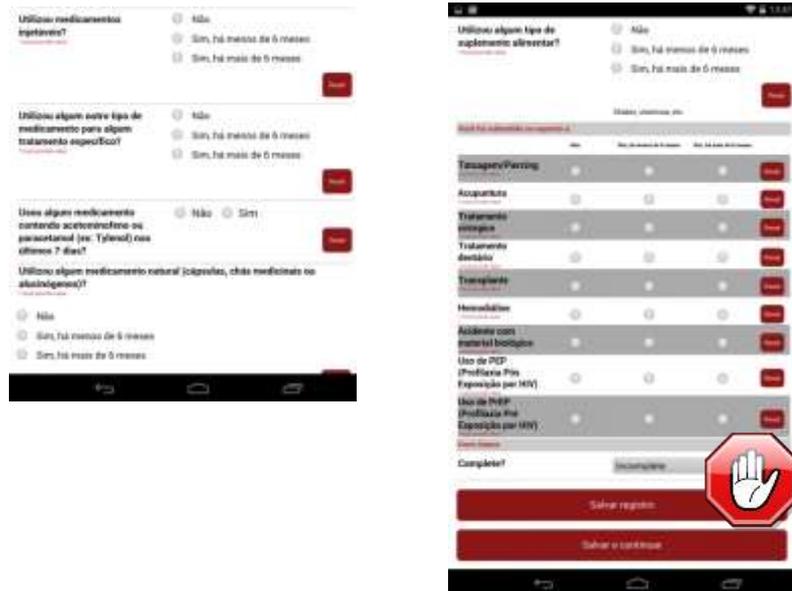


46. Selecionar “**Sim/Não**” se o paciente teve contato com suspeitos de hepatite viral;
47. Selecionar a alternativa adequada se o paciente viajou recentemente;
48. Selecionar “**Sim/Não**” sobre o paciente ter água tratada;
49. Selecionar “**Sim/Não**” sobre o paciente ter ingerido frutos do mar;
50. Selecionar a alternativa adequada se o paciente teve contato com pessoas procedentes do exterior ou do Brasil;



51. Selecionar “**Sim/Não**” sobre medicamento injetáveis;
52. Selecionar “**Sim/Não**” sobre medicamento para algum tratamento específico;
53. Selecionar “**Sim/Não**” sobre utilização de medicamentos naturais;
54. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a utilização de suplementos alimentares;
55. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a tatuagens;
56. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a acupuntura;
57. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a tratamento cirúrgico;
58. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a tratamento dentário;
59. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a transplante;
60. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição à hemodiálise;
61. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a acidente com material biológico;
62. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a uso de PEP;

- 63. Selecionar **“Sim/Não”** sobre a exposição a uso de PREP;
- 64. Selecionar **“Incomplete”** não selecionar nenhuma outra opção. O preenchimento desse campo deve ser feito pela equipe do HIAE;
- 65. Selecionar **“Salvar e Continuar”**;



- 66. Todos os **“Campos obrigatórios”** deverão ser preenchidos corretamente, uma vez que os campos sejam preenchidos corretamente, selecionar **“Save and Go to Next instrument”** (Salvará e irá para o próximo formulário);
- 67. Selecionar a alternativa adequada para **“Orientação sexual”**;
- 68. Selecionar a alternativa adequada para vezes de **“Relações sexuais”**;
- 69. Selecionar a alternativa adequada para uso de **“Drogas injetáveis”**;
- 70. Selecionar a alternativa adequada para uso de **“Drogas inaláveis”**;
- 71. Selecionar a alternativa adequada para uso de **“Bebida alcoólica”**;
- 72. Selecionar a alternativa adequada para **“Doses de bebida alcoólica”**;

73. Digitar “**informações complementares**” que o paciente queira acrescentar;
74. Selecionar “**Incomplete**” não selecionar nenhuma outra opção. O preenchimento desse campo deve ser feito pela equipe do HIAE;
75. Selecionar “**Salvar e Continuar**”;

76. Caso esteja usando o plano de contingência, selecionar “**Formulário de contingência**” digitalizado;
77. Quando estiver acesso à internet, escanear e anexar o **Formulário de contingência** no campo apropriado para tal no **RedCap**. Em situações que o centro participante esteja com problemas de internet, comunicar a equipe do HIAE para que eles anexem o TCLE. Os documentos preenchidos manualmente deverão ser enviados juntamente com os demais documentos para a equipe do HIAE;
78. Selecionar “**Incomplete**” não selecionar nenhuma outra opção. O preenchimento desse campo deve ser feito pela equipe do HIAE;
79. Selecionar “**Salvar Registro**”;

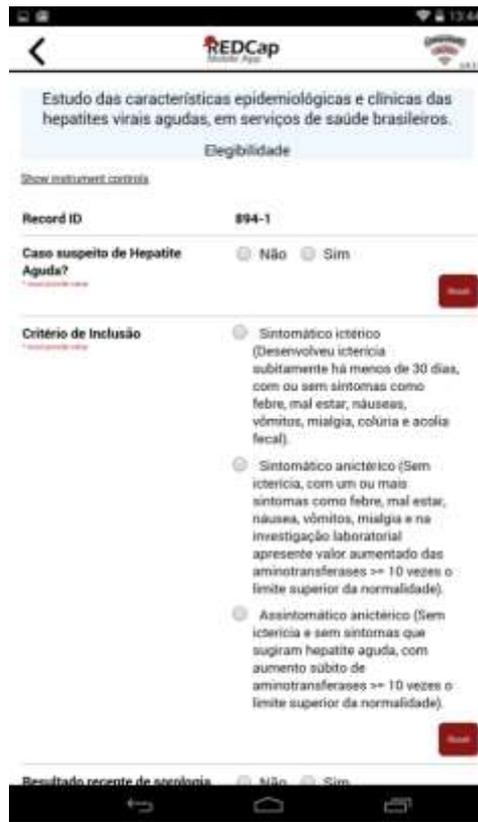
80. Observar que o paciente ficou salvo;

81. Selecionar a **seta em cima** do lado esquerdo para voltar;



82. Selecionar **“Coletar Dados”**;

83. Selecionar **“Dados do Paciente”**;



84. Seleccionar “Criar novo registro”;



85. Seleccionar a “seta em cima do lado esquerdo” para voltar;

86. Seleccionar “enviar dados para o servidor”;

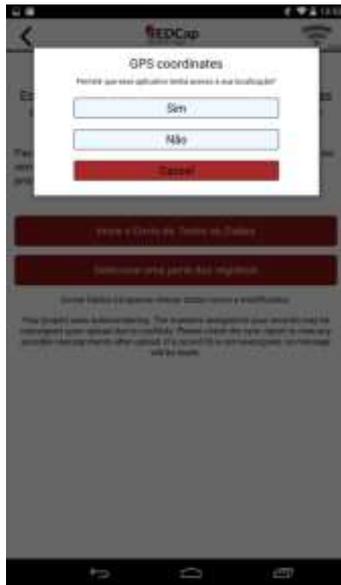
87. Selecionar “**Inicie o envio de todos os dados**”;



88. Selecionar “**Sim**”;

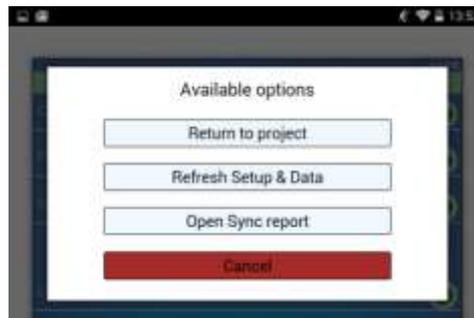
89. Observar que ficou “**Complete**”;

90. Selecionar “**Options**”;



91. Observar que ficou **“Complete”**;

92. Selecionar **“Return to project”**;



PASSOS PARA A NAVEGAÇÃO PARA COMPUTADOR

1. Coloque seu nome de **“Usuário”**;
2. Coloque sua **“Senha”**;
3. Selecionar botão **“Login”**;



36

4. Selecionar **“Estudo Das Características Epidemiológicas E Clínicas Das Hepatites Virais Agudas Em Serviços De Saúde Brasileiros”**;



37

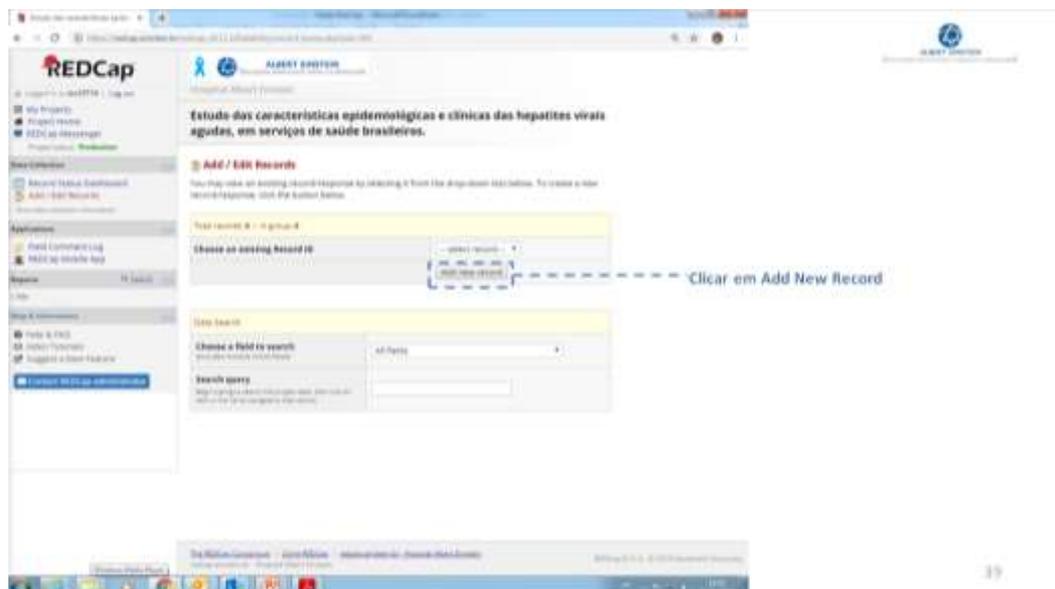
5. Seleccionar “Add/Edit Records”



The screenshot shows the REDCap web interface for a project titled "Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros." The left sidebar contains navigation options like "My Projects", "Project Home", and "REDCap Mailer". The main content area features a "Project Home" section with a "Quick Facts" box and a "Project Dashboard" table. A dashed line points to the "Add / Edit Records" button in the top navigation bar, with the label "Clicar em Add/Edit Records" next to it.

Record ID	Record ID (group 0)	Record ID (group 1)
1000000001	1000000001	1000000001
1000000002	1000000002	1000000002
1000000003	1000000003	1000000003
1000000004	1000000004	1000000004
1000000005	1000000005	1000000005
1000000006	1000000006	1000000006
1000000007	1000000007	1000000007
1000000008	1000000008	1000000008
1000000009	1000000009	1000000009
1000000010	1000000010	1000000010

6. Seleccionar “Add New Record”



The screenshot shows the REDCap web interface for the same project. The "Add / Edit Records" section is highlighted in yellow. A dashed line points to the "Add New Record" button, with the label "Clicar em Add New Record" next to it. Below this, there are fields for "Choose an existing Record ID" and "Search query".

7. Seleccionar “Dados do Paciente”; Observar que ficou selecionado Dados do Paciente



8. Digitar o **“Nome do Paciente”**;
9. Digitar o **“Prontuário”** do paciente;
10. Digitar o **“Número identificador único de atendimento no projeto”** presente nas etiquetas;

✓ A identificação do número do centro será programada pelos responsáveis do estudo. Este aparecerá antes de cada número de ID do paciente.

Ex: 9 –3 representa o paciente 3, que é do centro 9

✓ Todos os pacientes no estudo serão automaticamente numerados em cada centro participante.

É muito importante que você registre o identificador único do paciente no projeto (número da etiqueta) no campo “registro do paciente” do questionário.

11. Selecionar no calendário a **“Data do Cadastro”**;

- ✓ As datas devem ser colocadas usando o formato AAAA-MM-DD, isto é, 2019-04-25. É altamente recomendado que a opção do calendário seja usada. Clique no ícone  e escolha o mês e ano apropriados das caixas suspensas. Então clique no dia apropriado.

12. Obrigatório ser \geq 18 anos;

- ✓ Caso contrário, aparecerá um “**Flag**” quando for para a próxima página;

13. Idade aparecerá “**automaticamente**” após preenchimento do campo anterior;

14. Selecionar qual o “**Sexo biológico**”;

15. Selecionar qual a “**Identidade de gênero**”;



16. Preencher com “**Sim/Não**”, em casos de “sim” descrever a ocupação do paciente;

17. Digitar o “**CEP**” residencial do paciente,

18. Digitar o “**Município**” residencial do paciente;

19. Digitar o “**Estado**” residencial do paciente;

20. Digitar o “**Telefone**” de contato do paciente;

21. Digitar o “**E-mail**” pessoal ou para recado do paciente;
22. Selecionar o modo preferencial para contato com o paciente;
23. Selecionar se o paciente pertence a “**Zona Urbana ou Rural**”;
24. Selecionar o “**Estado Civil**” do paciente;

25. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma opção. O preenchimento desse campo deve ser feito pela equipe do HIAE;

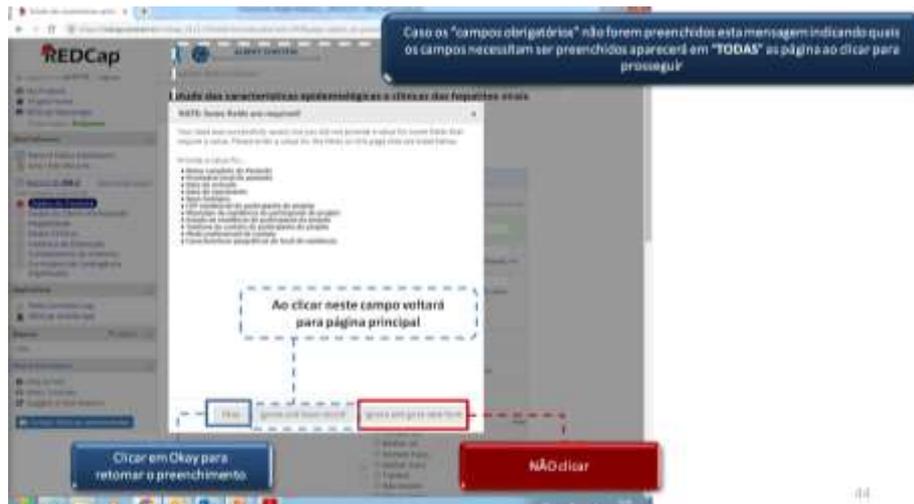
✓ No final de cada formulário, é exibido um campo para seleção do estado do formulário como incompleto ou completo. Alterar esta opção, mudará como o formulário é exibido na grade de evento. Portanto, quando você chegar ao final de um formulário, revise-o cuidadosamente para certificar-se de que tudo foi preenchido mas mantenha este ícone como “**INCOMPLETO**”. A equipe do HIAE fará a auditoria final das informações quando receberem as amostras, e em caso de necessidade de alguma informação adicional entrará em contato com o responsável pelo preenchimento do REDCap para corrigir o que for necessário.

26. Selecionar “**Save & Go to Next Form**” (Salvará e irá para o próximo formulário).

- ✓ *A não ser que de outra forma instruído, “NÃO” deve haver campos em branco. Por favor, se esforce para encontrar os dados necessários no prontuário do paciente. Se muitos dados estiverem faltando de um paciente em particular, esta amostra por ser considerada “INVÁLIDA”, sendo excluída do estudo. Isso pode causar prejuízos ou atrasos para o estudo.*



- 27.** Caso os “**Campos obrigatórios**” não forem preenchidos corretamente, aparecerá uma mensagem solicitando para que retorne à pagina anterior e preencha os campos inválidos.
- 28.** Selecionar “**Okay**” e retomar o preenchimento;
- 29.** Uma vez que os campos sejam preenchidos corretamente, esta mensagem não aparecerá;



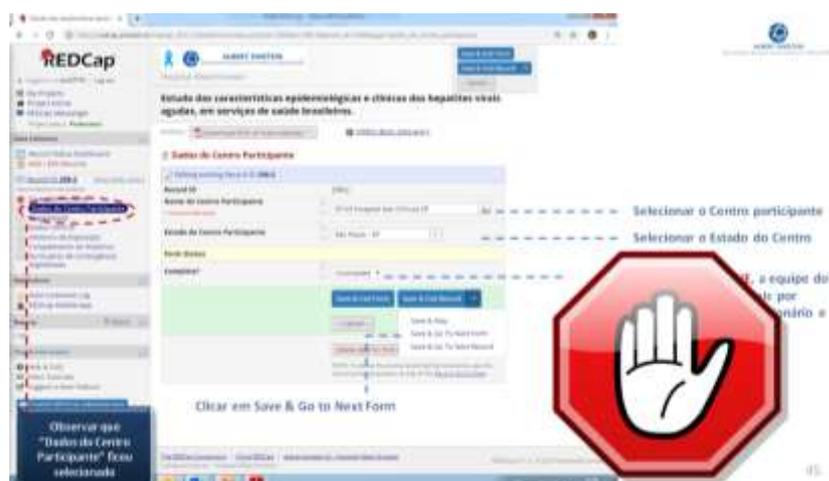
30. Selecionar “**Dados da Unidade**”;

31. Selecionar a “**Unidade Correspondente**”;

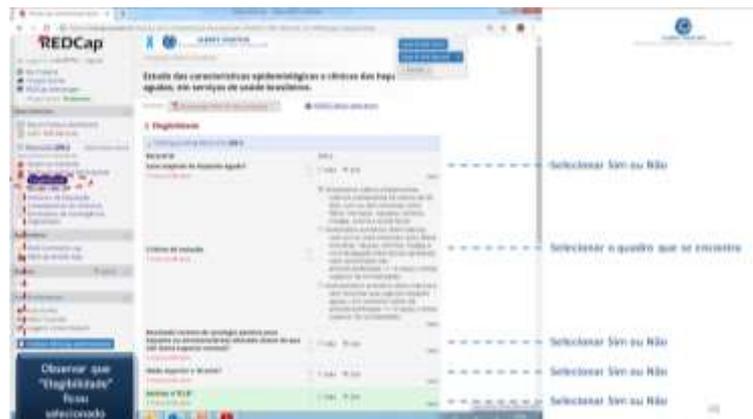
32. Selecionar o “**Estado**” a que se refere à Unidade;

33. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma opção, a equipe do HIAE que será responsável pelo preenchimento deste campo;

34. Selecionar “**Save & Go to Next Form**” (Salvará e irá para o próximo formulário).



35. Selecionar “**Elegibilidade**”;
36. Selecionar “**Sim/Não**” se o paciente tem suspeita de infecção por hepatite aguda;
37. Selecionar o critério de inclusão usado para inclusão do paciente no estudo;
38. Selecionar se houve sorologia “**Recente**” nos últimos 3 dias;
39. Selecionar se o paciente é maior de 18 anos (critério “**Rigoroso**” a seguir);
40. Selecionar se o paciente assinou ou não o **TCLE**;



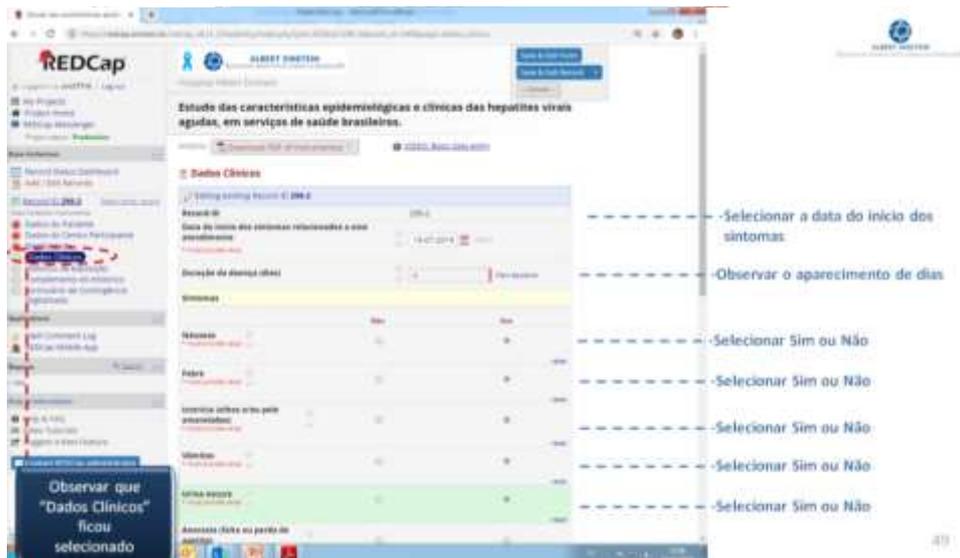
41. Selecionar a alternativa adequada sobre a utilização futura da amostra do paciente de acordo com o TCLE;
42. Escanear e anexar o TCLE no **RedCap**. Em casos onde houver a necessidade de preenchimento do **RedCap** manualmente, escanear e inserir futuramente no sistema **RedeCap**, em situações que o centro participante esteja com problemas de internet, comunicar a equipe do HIAE para que eles anexem o TCLE;
43. Selecionar o campo que o Paciente de seu aceite e que esteja ciente do destino de sua amostra após o término do projeto;

44. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma outra opção, a equipe do HIAE é responsável pelo preenchimento deste campo;
45. Selecionar “**Save & Go to Next Form**” (Salvará e irá para o próximo formulário).



46. Caso os “**Campos obrigatórios**” não forem preenchidos corretamente, aparecerá uma mensagem solicitando para que retorne a página anterior e preencha os campos inválidos.
47. Selecionar “**Okay**” e retomar ao preenchimento;
48. Uma vez que os campos sejam preenchidos corretamente, esta mensagem não aparecerá;
49. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma outra opção, a equipe do HIAE é responsável pelo preenchimento deste campo;
50. Selecionar “**Save & Go to Next Form**” (Salvará e irá para o próximo formulário);
51. Selecionar “**Dados Clínicos**”;

- 52. Selecionar a **data do início dos sintomas** (Muito importante, pois dependendo da data poderá não significar caso agudo);
- 53. Observar que o **“número de dias dos sintomas”** será calculado automaticamente;
- 54. Selecionar **“Sim/Não”** para náuseas, febre, icterícia, vômito e urina escura;



- 55. Selecionar **“Sim/Não”** para anorexia, fezes, RASH, hepatomegalia, esplenomegalia e adenomegalia;
- 56. No Campo **“Complete”** não selecionar nenhuma opção, a equipe do HIAE é responsável pelo preenchimento deste campo;
- 57. Selecionar **“Save & Go to Next Form”** (Salvará e irá para o próximo formulário);



58. Selecionar “**Histórico de Exposição**”;

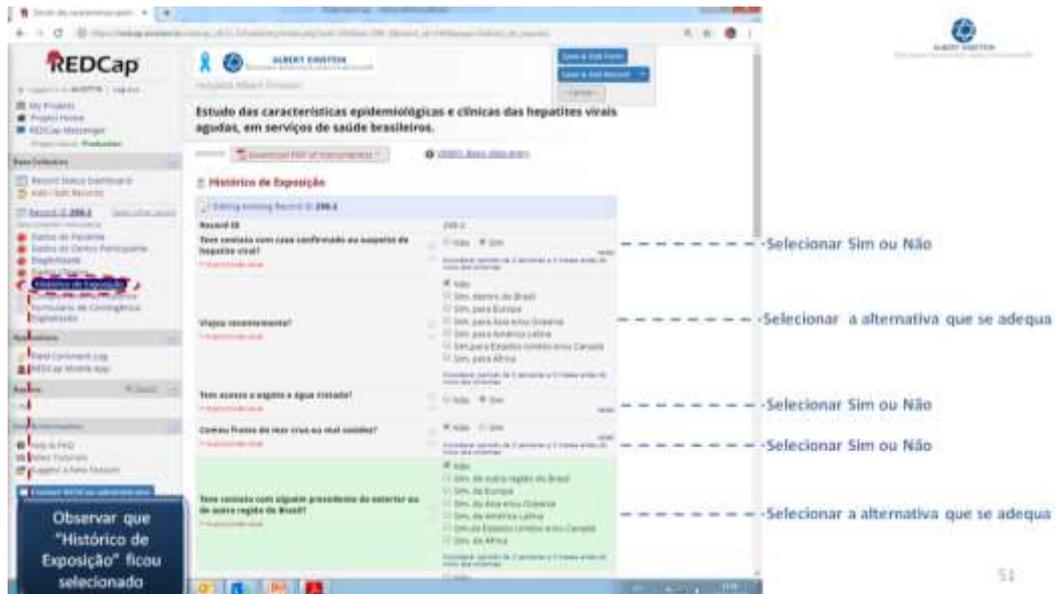
59. Selecionar “**Sim/Não**” se o paciente teve contato com suspeitos de hepatite viral;

60. Selecionar a alternativa adequada se o paciente viajou recentemente;

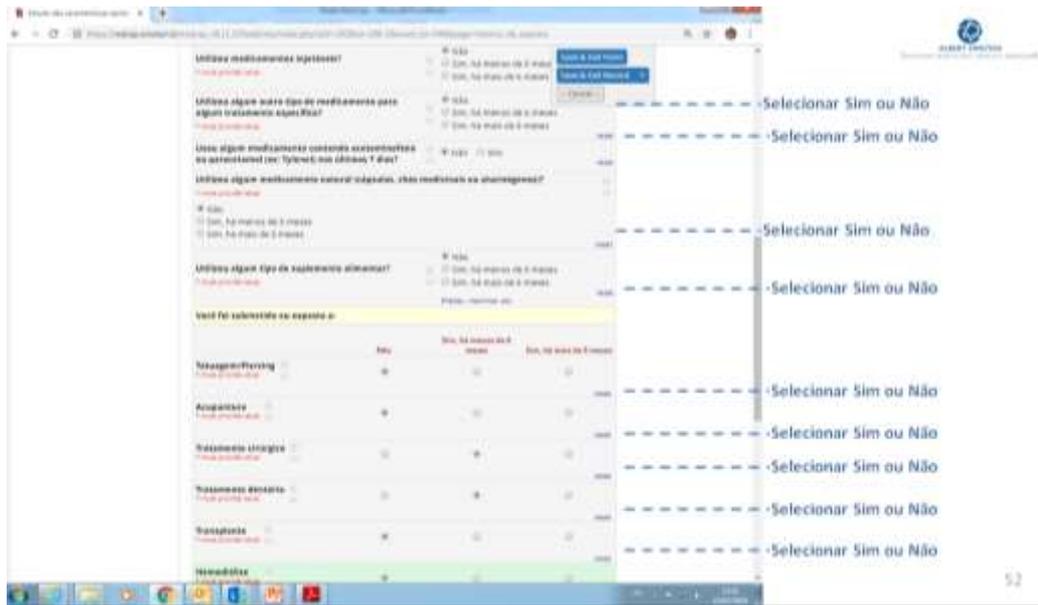
61. Selecionar “**Sim/Não**” sobre o paciente ter água tratada;

62. Selecionar “**Sim/Não**” sobre o paciente ter ingerido frutos do mar;

63. Selecionar a alternativa adequada se o paciente teve contato com pessoas procedentes do exterior ou do Brasil;



64. Selecionar “**Sim/Não**” sobre medicamento injetáveis;
65. Selecionar “**Sim/Não**” sobre medicamento para algum tratamento específico;
66. Selecionar “**Sim/Não**” sobre utilização de medicamentos naturais;
67. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a utilização de suplementos alimentares;
68. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a tatuagens;
69. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a acupuntura;
70. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a tratamento cirúrgico;
71. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a tratamento dentário;
72. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a transplante;



73. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição à hemodiálise;
74. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a acidente com material biológico;
75. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a uso de PEP;
76. Selecionar “**Sim/Não**” sobre a exposição a uso de PREP;
77. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma outra opção, a equipe do HIAE é responsável pelo preenchimento deste campo;
78. Selecionar “**Save & Go to Next Form**” (Salvará e irá para o próximo formulário).



79. Selecionar **“Complemento do Histórico”**;

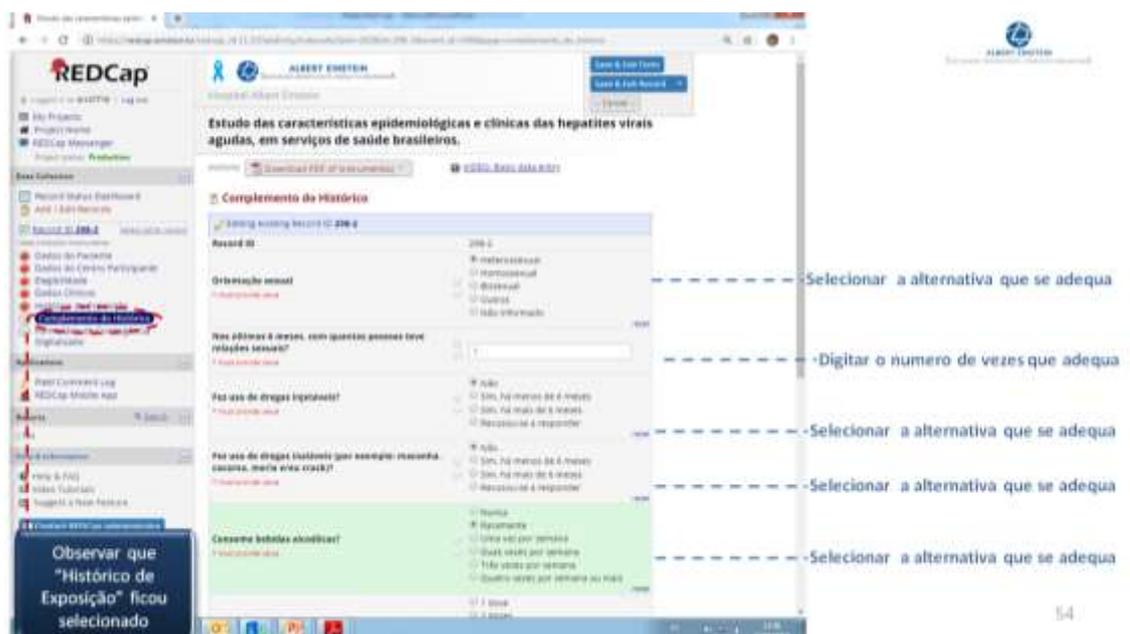
80. Selecionar a alternativa adequada para **“Orientação sexual”**;

81. Selecionar a alternativa adequada para vezes de **“Relações sexuais”**;

82. Selecionar a alternativa adequada para uso de **“Drogas injetáveis”**;

83. Selecionar a alternativa adequada para uso de **“Drogas inaláveis”**;

84. Selecionar a alternativa adequada para uso de **“Bebida alcoólica”**;



85. Selecionar a alternativa adequada para “**Doses de bebida alcoólica**”;
86. Digitar informações complementares que o paciente queira acrescentar;
87. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma outra opção, a equipe do HIAE é responsável pelo preenchimento deste campo;
88. Selecionar “**Save & Go to Next Form**” (Salvará e irá para o próximo formulário);



89. Caso esteja usando o plano de contingência, selecionar “**Formulário de contingência**” digitalizado;
90. Quando estiver acesso a internet, escanear e anexar o **Formulário de contingência** no campo apropriado para tal no **RedCap**. Em situações que o centro participante esteja com problemas de internet, comunicar a equipe do HIAE para que eles anexem o TCLE. Os documentos preenchidos manualmente deverão ser enviados juntamente com os demais documentos para a equipe do HIAE;

91. No Campo “**Complete**” não selecionar nenhuma opção, a equipe do HIAE é responsável pelo preenchimento deste campo;

92. Selecionar “**Save & Exit Form**” (Salvará e sairá do questionário);

Em casos em que o preenchimento do questionário será manual, realizar Upload deste documento

O CLICAR NESTE ÍCONE, a equipe do HIAE serão os responsáveis por verificar a vistoria do questionário e marcar como "COMPLETE"

Clicar em Save & Exit Form

Observar que "Formulário de Contingência Digitalizado" ficou selecionado

93. Observar que aparecerá uma mensagem informando “**Record ID.....successfully**”

Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas, em serviços de saúde brasileiros.

Record Home Page

This page displays the form-by-form progress of data entered for the currently selected record. You may click on the colored status icons to access that form event.

Legend for status icons

- Completed (green dot)
- Incomplete (red dot)
- Completed via data event (yellow dot)
- Complete (black dot)

Record ID 298-2 successfully updated

Record ID 298-2

Data Collection Instrument	Status
Data de Nascimento	Completed
Data de Contato Epidemiológica	Completed
Populacional	Incomplete
Data de Contato	Incomplete
Histórico de Exames	Incomplete
Compartimento de História	Incomplete
Formulário de Características Epidemiológicas	Incomplete



PEDIDO DE EXAMES DO PROJETO

ALBERT EINSTEIN
MEDICINA DIAGNÓSTICA

Pedido de Exames - PROADI HEPATITES AGUDAS

Etiqueta:

Nome completo do paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino () Outros

Centro participante: _____

Cidade do Centro Participante: _____

Exames solicitados iniciais *

TGO	HBsAg	Anti HIV 1/2
TGP	Anti HBs	HAV RNA
FA	Anti HBc total	HBV DNA
GGT	Anti HBc IgM	HCV RNA
BTf	HBsAg	HIV RNA
Anti HAV IgM	Anti HBe	
Anti HAV IgG	Anti HCV	

* se não for detectada nenhuma destas infecções virais, serão realizados outros exames como descrito no projeto

Medicamentos em uso: _____

Médico solicitante: _____ CRM: _____

Data: _____

Observações:
Além deste pedido, estes exames deverão ser lançados de forma online no sistema MATRIX e impresso comprovante que deverá ser enviado com Coletar 2 tubos seco gel e 4 tubos EDTA gel
Identificar todos os tubos com as etiquetas fornecidas e data de nascimento do paciente
Amostras e documentos deverão ser encaminhadas para o Laboratório Clínico HIAE Morumbi 2 andar - Bloco E
Informações: Dra Mara Makuf - (11) 21512533

Figura 9: Pedido de Exame – PROADI HEPATITES AGUDAS

1. Colocar a etiqueta com identificador do paciente no projeto, fornecida no kit de coleta **(OBRIGATÓRIO)**;
2. Preencher com o nome completo do paciente e sem abreviações **(OBRIGATÓRIO)**;
3. Preencher a data de nascimento sem abreviações **(OBRIGATÓRIO)**;
4. Preencher o sexo do paciente **(OBRIGATÓRIO)**;

5. Preencher com nome completo do Centro Participante **(OBRIGATÓRIO)**;
6. Preencher a cidade em que o Centro Participante se localiza **(OBRIGATÓRIO)**;
7. Preencher no campo “**Medicamentos**” se o paciente faz uso de algum medicamento;
8. O pedido de exame terá que estar preenchido com o nome completo e CRM do médico responsável pelo projeto no centro participante para a solicitação de exame (s) **(OBRIGATÓRIO)**;
9. Preencher a data da solicitação de exame (s), (dd/mm/aaaa) **(OBRIGATÓRIO)**.

SISTEMA MATRIX

Para acessar a página do portal Matrix, para cadastro dos exames do projeto, deve-se utilizar o link <https://matrixnet.einstein.br/matrixnet/> e o usuário e senha que foram fornecidos no contrato. Vale ressaltar que para acesso a todas as funcionalidades do portal, é necessário que seja aberto em um navegador compatível com a última versão do **Silverlight** (exemplo: Internet Explorer 11), e que este esteja instalado e habilitado.

Etapas de inclusão de dados no sistema:

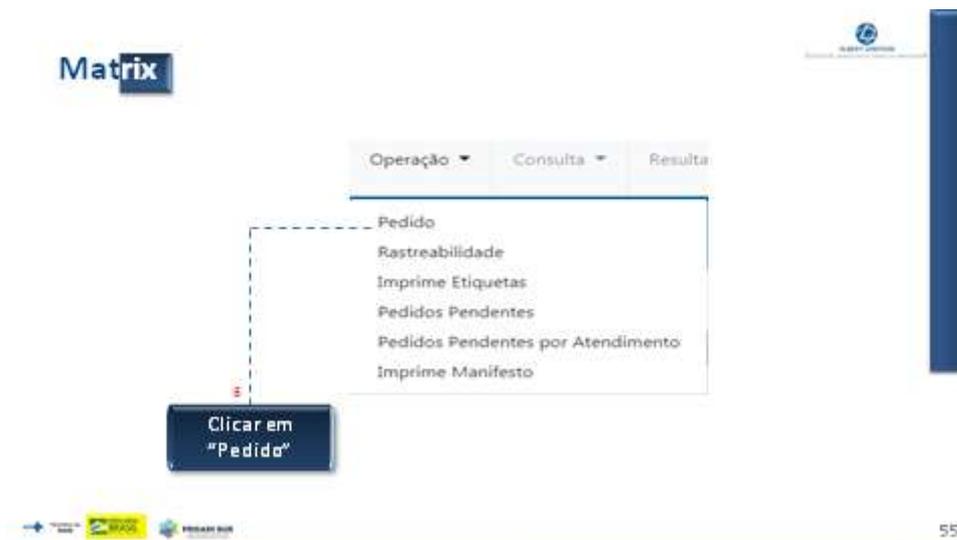
1. Digitar “**Seu usuário**”;
2. Inserir “**Sua senha**”;
3. Selecionar “**Entrar**”;



4. Tela de Acesso “**Pedidos Pendentes**”;
5. Selecionar “**Operação**”;



6. Selecionar **“Pedido”**;

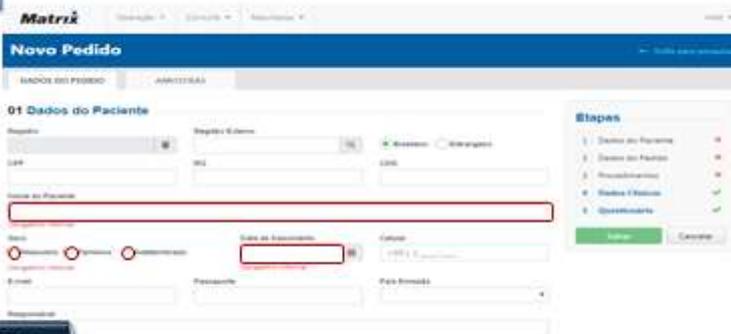


7. Selecionar **“Novo Pedido”**;



8. Dados do Paciente:

- Nome;
- Sexo;
- Data de Nascimento.



Dados do Paciente

- Nome do Paciente
- Sexo
- Data de Nascimento

9. Dados do Pedido:

- Atendimento (Identificador único de atendimento no projeto, o número que está na etiqueta);
- Solicitante (Médico responsável do estudo).

10. Digitar “Nº do CRM” e clicar “ + ”.

Matrix

02 Dados do Pedido

Atendimento:

Solicitante: +

Estado:

Município:

Tipo:

Centro de Apoio:

Dados do Pedido

- Atendimento [Identificador único de atendimento no projeto]
- Solicitante [Médico responsável pelo estudo]

Etapas

1. Dados do Pedido ✓
2. Dados do Pedido ✗
3. Procedimentos ✗
4. Dados Clínicos ✓
5. Questionário ✓

59

11. Procedimentos:

- Incluir os exames do estudo

12. Digitar “LABOHEP2” e clicar em “ + ”.

Matrix

12 Digitar "LABOHEPV" e clicar "+"

03 Procedimentos

LABOHEPV +

04 Dados Clínicos

05 Questionários

11

Procedimentos
- Inclui os exames do estado
Dados Clínicos/Questionários
(Não são obrigatórios)

1. Dados do Paciente ✓
2. Dados do Perfil ✓
3. Procedimentos ✓
4. Dados Clínicos ✓
5. Questionário ✓

59

13. 5 exames Bioquímicos;

Matrix

03 Procedimentos

13

5 exames Bioquímicos

CÓDIGO	DESCRIÇÃO	UNID	MED	AMOSTRA	SEQUENCIA
GGT	DOSAGEM DE GAMA GT	U/L	SEM	L	1
TPP	DOSAGEM DE TPP - ALT - ALADINA AMINOTRANSFERASE	U/L	SEM	S	1
TPD	DOSAGEM DE TPO - AST - ASPARTATO AMINOTRANSFERASE	U/L	SEM	S	1
ALAC	DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	U/L	SEM	X	1
BT	DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRAÇÕES	MG/DL	SEM	S	1

1. Dados do Paciente ✓
2. Dados do Perfil ✓
3. Procedimentos ✓
4. Dados Clínicos ✓
5. Questionário ✓

60

14. 10 exames imunológicos;

Matrix

03 Procedimentos

Q. Buscar Procedimento

CÓDIGO	DESCRIÇÃO	REGIÃO	MED	AMOSTRA	SEQUENCIA
HASAA	HEPATITE A - ANTI-HAV IgM		SIEM	6	
HASAD	HEPATITE A - ANTI-HAV IgG		SIEM	7	
HESAD	HEPATITE B - HBsAg		SIEM	8	
ANTHBE	HEPATITE B - ANTI-HBc TOTAL		SIEM	9	
COBEA	HEPATITE B - ANTI-HBc IgM		SIEM	10	
HESAE	HEPATITE B - HBeAg		SIEM	11	
ANTHBEI	HEPATITE B - ANTI-HBe		SIEM	12	
ANTHBEII	HEPATITE B - ANTI-HBe		SIEM	13	
ANTHCEI	ANTICORPOS PARA HEPATITE C - ANTI-HC1		SIEM	14	
HESL2	SOROLOGIA PARA HIV L2		SIEM	15	

14

10 exames Imunológicos

Etapas

- 1 Dados do Paciente ✓
- 2 Dados do Perfil ✓
- 3 Procedimentos ✓
- 4 Dados Clínicos ✓
- 5 Questionário ✓

Salvar Cancelar

61

15. 4 exames moleculares;

16. Selecionar “**Salvar**”.

Matrix

03 Procedimentos

Q. Buscar Procedimento

CÓDIGO	DESCRIÇÃO	REGIÃO	MED	AMOSTRA	SEQUENCIA
HVAIAT	PCR QUALITATIVO PARA HEPATITE A		EDITOR	16	
HVBIQT	PCR QUANTITATIVO PARA HEPATITE B		EDITOR EDITOR	17	
HVCIQT	PCR QUANTITATIVO PARA O VIRUS HEPATITE C		EDITOR	18	
HVBEVQT	PCR PARA HIV QUANTITATIVO		EDITOR EDITOR	19	

15

4 exames Moleculares

Etapas

- 1 Dados do Paciente ✓
- 2 Dados do Perfil ✓
- 3 Procedimentos ✓
- 4 Dados Clínicos ✓
- 5 Questionário ✓

Salvar Cancelar

16

Clicar em “**Salvar**”

62

17. Selecionar “Operação”;

The screenshot shows the Matrix software interface. At the top left is the 'Matrix' logo. Below it is a navigation bar with three dropdown menus: 'Operação', 'Consulta', and 'Resultado'. The 'Operação' menu is highlighted with a red box. Below the navigation bar is a blue header for 'Novo Pedido' with a link 'Vá para o pedido'. Underneath is a table with two columns: 'DADOS DO PEDIDO' and 'AMOSTRAS'. A callout box with the number '17' and the text 'Clicar no Menu "Operação"' points to the 'Operação' menu. At the bottom left are logos for 'BRASIL' and 'PERDAS SUIZ'. At the bottom right is the page number '63'.

18. Selecionar “Pedidos Pendentes”;

The screenshot shows the Matrix software interface with the 'Operação' dropdown menu open. The menu items are: 'Pedido', 'Rastreabilidade', 'Imprime Etiquetas', 'Pedidos Pendentes', 'Pedidos Pendentes por Atendimento', and 'Imprime Manifesto'. The 'Pedidos Pendentes' option is highlighted. A callout box with the number '18' and the text 'Clicar em "Pedidos Pendentes"' points to this option. The rest of the interface is the same as in the previous screenshot, including the 'Matrix' logo, navigation bar, and 'Novo Pedido' header. At the bottom left are logos for 'BRASIL' and 'PERDAS SUIZ'. At the bottom right is the page number '64'.

19. Selecionar “Sair”;



20. Pedidos Pendentes: ●

- Pedidos Recebidos.

21. Selecionar “Atendimento” e Clicar em “Confirma gravação”;



22. Após o passo 21, o status dos “Pedidos Recebidos” passará ao status “Processando” ●.



23. Aguardar alguns minutos e o status “Processando” passará para “Pedidos Salvos” ●.



24. Selecionar “Operação”;



25. Selecionar “Imprimir Manifesto”;



26. Preencher “Data Inicial”, “Data Final” e “Horário”;

27. Selecionar “Download”;

Relatório

Código: _____
 Definição: _____
 Data Inicial: _____
 Data Final: _____

24 Preencher "Data Inicial" "Data final" e Horário

25 Clicar em "Download"

Download

70

28. Identificação do centro;

29. Paciente incluído;

30. Dados que foram incluídos.

Matrix

30 Identificação do centro

Relatório de Manifesto

Cliente: 0002
 NOSPINA-SANGUÍNEA-ALBERT EINSTEIN - LABORATÓRIO CLÍNICO
 Avenida Albert Einstein, 571 - São Paulo - SP - Moema - 05519-011
 Telefone: (11) 2191-0000

Cadastrado: 25/04/2019 Número Pedido: 101956720

XXX (M / 01/01/2018) Atendimento: xxx

Descrição Exame	Qtz.	Observação	Amostra	Status Produção
HEPATITE A - ANTI-HAV TOTAL	1		1011024776	Cadastrado

Cadastrado: 25/04/2019 Número Pedido: 101956366

XXXX (M / 01/01/2000) Atendimento: XXX

Descrição Exame	Qtz.	Observação	Amostra	Status Produção
HEPATITE A - ANTI-HAV TOTAL	1		1011021468	Cadastrado

Total de Amostras: 2

37 Paciente incluído

36 Dados que foram incluídos

71

COLETA DE SANGUE

Período da Coleta

Uma vez que o paciente tenha aceitado participar da pesquisa, o mesmo deve ser orientado para que a coleta de sangue ocorra no máximo até **3 dias após o aceite**.

O kit de coleta está identificado por um número gerado pela equipe do projeto. Este número é o identificador do paciente no projeto. O kit é formado por documentos e materiais básicos que serão necessários para a coleta individual de sangue venoso e identificação do paciente, como mostra a **tabela 01**.

Tabela 01: Composição do kit de coleta

Kit	Composição
Documentos	3 Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
	1 Protocolo de coleta
	1 Termo de Contato
	1 Pedido de exames do projeto
	15 Etiquetas
	1 Recibo de Ressarcimento
Materiais	2 tubos secos Gel
	4 Tubos EDTA gel
	1 Seringa
	1 Escalpe
	1 Garrote
	1 Swab de Álcool 70%
	1 Algodão Estéril
1 Curativo Estéril	

O profissional de cada centro participante será o responsável por monitorar e comunicar a equipe do HIAE e mantê-los atualizados quanto ao número de kits existentes no último dia útil de cada mês;

IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS

1. Mostrar e abrir o kit de coleta na frente do paciente;
2. Separar o material necessário para a coleta de acordo que facilite a coleta;
3. Preencher as etiquetas numeradas fornecidas pelo projeto com a data de nascimento do paciente e colar em todos os documentos (TCLE, Termo de consentimento para contato, Pedido de exames e Protocolo de resultados);
4. Identificar todos os tubos com etiqueta numerada fornecida. A etiqueta com o nome do projeto já estará colada nos tubos.

OBS: Seguir os números sequenciais dos kits em cada coleta, “**NÃO**” utilizar os kits fora de ordem.

5. Caso sobre etiquetas de um paciente, estas devem ser coladas atrás do pedido de exames e devolvidas, “**NÃO**” utilizar para o próximo paciente;
6. Tanto no **REDCap** como no Cadastro do Matrix o número da etiqueta (identificador único do projeto) deverá ser digitado no campo correspondente.

PROCEDIMENTO DE COLETA

1. Apresentar-se ao paciente;
2. Perguntar ao paciente qual o nome de tratamento que ele prefere ser chamado para que se sinta a vontade durante todo o procedimento;
3. Higienizar as mãos corretamente junto ao paciente;
4. Solicitar ao paciente que confirme o nome completo e a data de nascimento;

5. Conferir as etiquetas de todos os tubos junto ao paciente para garantir a identificação do nome e data de nascimento;
 - ✓ É indispensável que a identificação do paciente esteja correta para futura rastreabilidade a qualquer instante do processo;
6. Apresentar os tubos identificados ao paciente;
7. Explicar calmamente o procedimento que será realizado ao paciente;
 - ✓ É importante verificar se o paciente está em condições adequadas para a coleta, caso contrário solicitar que retorne ao laboratório até 3 dias corridos para uma nova coleta.
8. Higienizar as mãos imediatamente antes de calçar as luvas;
9. Verifique se suas mãos estão limpas e secas;
10. Calçar as luvas de procedimento;
 - ✓ Calce as luvas devagar, ajustando cuidadosamente cada dedo, para evitar que rasguem. Tome cuidado, pois podem ocorrer rasgos imperceptíveis que comprometem a proteção da sua mão.
11. Localizar a veia com o calibre mais adequado;
12. Garrotear o membro protegendo a pele;
13. Pedir ao paciente que feche a mão sem fazer exercício de abrir e fechar;
14. Realizar adequadamente a antissepsia no local da punção antes e após a coleta de sangue;
 - ✓ Passo primordial em uma coleta, utilizada para reduzir o risco de contaminação da amostra e para evitar infecção do local da punção;
 - ✓ Após escolher o local para puncionar, realizar com um único movimento com o Swab de Álcool 70% no sentido do punho para o cotovelo;

- ✓ Aguarde a completa secagem da área (cerca de 30 segundos), para evitar hemólise da amostra e também a ardência no local quando o braço do usuário for puncionado;
- ✓ **Não** assopre, não abane e não toque no local após a antissepsia para não haver nova contaminação na área.

15. Proceder à punção da veia em direção ao fluxo venoso;
 16. Remover/soltar o garrote (evitando o tempo de 1 min garroteado);
 17. Coleta o volume ideal de: 3.0 a 5.0 ml;
 18. Colher as amostras respeitando a ordem de coleta dos tubos;
 19. Homogeneizar os tubos por inversão de 5 a 8 vezes;
 20. Armazenar os tubos em recipiente adequado;
 21. Retirar o dispositivo de coleta na técnica adequada acionando o sistema de segurança;
 22. Realizar compressão no local da punção com algodão estéril durante 02 minutos;
 23. Ocluir o local da punção com curativo estéril;
 24. Descartar o material utilizado no local adequado;
 25. Retirar e descartar as luvas de procedimento;
- ✓ Orientações para retirar as luvas;
 - ✓ Pegar na parte externa da luva e puxe em direção aos dedos para retirar;
 - ✓ Feche a outra mão com a luva retirada;

✓ Com a mão sem luva pegue na parte interna da luva e puxe em direção aos dedos para retirar;

✓ Jogue a luva em recipiente para material infectante.

26. Higienizar as mãos;

27. Orientar o paciente sobre os cuidados pós-punção;

28. Entregar o protocolo de resultado ao paciente e orientá-lo sobre a importância de buscar o resultado no centro participante para um futuro acompanhamento e tratamento. Lembrar da necessidade do documento com foto na ocasião da retirada e que o mesmo terá um ressarcimento de transporte;

29. Dispensar o paciente com cordialidade.

Centrifugação E Armazenamento Das Amostras

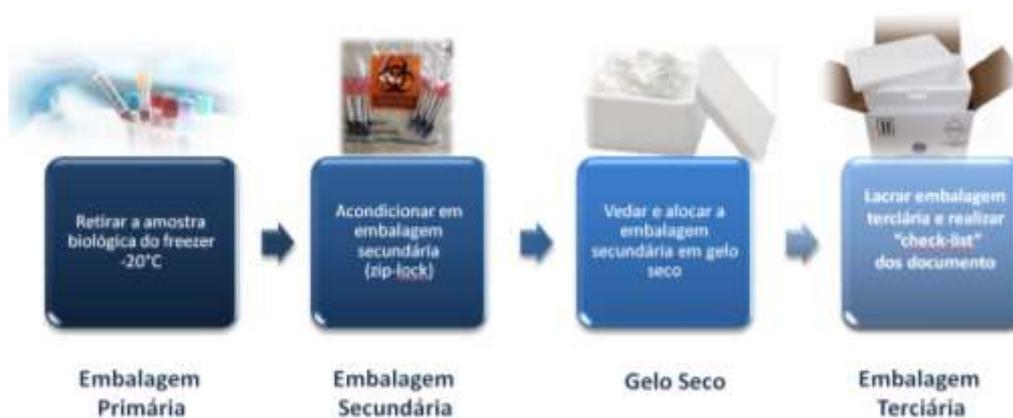
- 1.** Antes de centrifugar a amostra do tubo seco e de EDTA, aguardar de 15-30 min para retração do coágulo. Após centrifugar em 4.000rpm/10 minutos à temperatura ambiente para separação de plasma e soro;
- 2.** Centrifugar no máximo até 4 horas após a coleta, tempo máximo de estabilidade;
- 3.** Após centrifugação armazenar a -20°C até o transporte (Com exceção dos centros dentro da cidade de São Paulo, que poderão armazenar as amostras apenas refrigeradas).

TRANSPORTE DAS AMOSTRAS

Os materiais biológicos deverão ser acondicionados em embalagens que atendam às exigências técnicas legais (embalagem primária, embalagem secundária, gelo seco ou gelox, isopor e embalagem terciária rígida), conforme descrito a seguir:

Acondicionamento/Embalagem

1. Acondicionar separadamente o material biológico de cada paciente, de modo a evitar contato entre eles, em embalagens secundárias (zip-lock) a prova de vazamento e impermeável, que serão fornecidas pela empresa transportadora.
2. Lacrar de forma que evite vazamento, quebra e abertura de seu fechamento, ou ruptura total ou parcial até o recebimento pelo destinatário;
3. Para centros fora da cidade de São Paulo, as amostras devem ser enviadas congeladas e alocadas em gelo seco (verificar a quantidade) na embalagem terciária, esta deverá ser rígida e com resistência adequada à sua capacidade. **OBS:** *Verificar se a embalagem se encontra danificada, em caso de alguma avaria solicitar uma nova para empresa de transporte. (Figura 11);*



4. Para centros que estão localizados na cidade de São Paulo, as amostras devem ser enviadas refrigeradas acompanhadas de gelox na embalagem terciária, esta deverá ser rígida e com resistência adequada à sua capacidade. **OBS:** Verificar se a embalagem se encontra danificada, em caso de alguma avaria solicitar uma nova para empresa de transporte. (Figura 12);



OBS: As embalagens secundárias (Zio-lock) e terciárias serão fornecidas pela transportadora.

5. Preencher o formulário “**Declaração de Conteúdo**” (fornecido pela transportadora) com as informações exigidas pela legislação vigente, a saber (**vide item 15.2 abaixo**):

Data e horário;

Nome e endereço do remetente;

Nome e endereço do destinatário;

Classificação correta do material que será transportado;

Quantidade de tubos e números sequenciais por pacientes.

6. A declaração de conteúdo deverá ser enviada separadamente dos outros documentos.

DECLARAÇÃO DE CONTEÚDO

loglife FOR - OFI - DECLARAÇÃO DE TRANSPORTE E ENTREGA DE MATERIAL LOGLIFE 1/01 Aprovado por DEX em março / 2016

Remetente (Nome completo/Endereço Social): _____
 Remetente (Endereço): _____
 Destinatário (Nome Completo/Endereço Social): _____
 Destinatário (Endereço): _____

Assunto: TRANSPORTE DE MATERIAL BIOLÓGICO CATEGORIA B - MATERIAL PARA ANÁLISE - UNID/

Declaramos que seguimos _____, contém _____ ml de () sangue - () soro - () plasma para análises laboratoriais, embalados em _____ (s) e conservados em _____ () gelo reciclável () () gelo seco (UN337) () () sem refrigeração. Realizamos que este material não é tóxico, contaminação e não representa perigo ambiental e devidamente acondicionado em frascos plásticos e estes em recipientes primários de papelão, de acordo com as regras definidas na Instrução de Embalagem ISO da DORLATA para o transporte de "MATERIAL BIOLÓGICO CATEGORIA B", UN 337, estando desta forma dispensado de apresentação de "SHIPPER DECLARATION" e dentro das normas de segurança, não representando risco de contágio.

Em caso de acidente, quebra ou vazamento favor ligar para os telefones (31) 5654-4851 - (31) 5654-4852 - (31) 97573-0378 e contatar o _____

Check list para uso em caso de acidente:
 Isolamento do local ()
 Comunicação às autoridades ()
 Limpeza e desinfecção do local ()
 Verificação do estado aparente dos materiais ()
 Identificação do remetente/destinatário ()
 Comunicação ao remetente/destinatário e cliente ()
 Alerta de CAT ()

Interconferência durante o transporte:
 Descreva a interconferência: _____
 Data da ocorrência: _____
 Assinatura RT: _____
 Assinatura do responsável: _____

CONFIRMAÇÃO DE RETIRADA (PRELIMINARMENTE PREENCHIDO PELO REMETENTE):
 Temperatura de saída do material (°C): _____
 () cliente não possui termômetro
 Contato (mL) (seco): _____
 NOME LEGÍVEL DO REMETENTE: _____ ASSINATURA E CARIMBO DO REMETENTE: _____
 DATA RETIRADA: / / HORA RETIRADA: _____

CHECK LIST DE RETIRADA (PRELIMINARMENTE PREENCHIDO PELO RESPONSÁVEL PELA COLETA):
 SAÍDOS COMPLETOS DESTINATÁRIO () () COLETADEUR# _____ EMBALAGEM TERCEIRA VIDA E EM BOM ESTADO (UN337) ()

1. Cabeçalho:

Preencher todos os campos corretamente, descrevendo as informações do remetente (centro participante que está enviando o material) e destinatário (laboratório central do HIAE que receberá o material).

2. Descrição das amostras transportadas:

Neste campo, inserir a quantidade de tubos a serem transportado, volume (em ml) do material, tipo/quantidade de refrigeração utilizada (temperatura ambiente, gelo seco ou gelo reciclável /gelox).

3. Check list em caso de acidente:

A transportadora é que preencherá este campo em caso de acidente, respondendo todos os tópicos da ocorrência.

4. Confirmação de retirada:

Deverá ter o nome legível de um responsável, do remetente, da área da saúde (biomédico, médico, enfermeiro, etc.), com sua assinatura e carimbo, assim como a temperatura, o código do lacre e o horário/data de coleta do material.

5. Check-list de retirada

O responsável pelo envio do material biológico e o responsável pela retirada do mesmo devem conferir se a declaração está preenchida corretamente e se a embalagem terciária está dentro dos padrões legais.

6. Confirmação de recebimento

Não preencher.

Envio de Documentos

1. Os documentos TCLE, Pedido de exame, Termo de consentimento para contato, Manifesto do Matrix e Recibo de ressarcimento deverão ser embalados em sacos plásticos;
2. Armazenar os documentos embalados em saco plástico entre a caixa terciária e o isopor, de maneira que estes não venham a sofrer nenhuma deterioração;
3. **“NÃO”** colocar os documentos dentro da caixa de isopor.

Observação: No caso de dúvidas sobre o envio do material biológico para o HIAE- SP, além de consultar este manual de transporte, entrar em contato com a equipe do HIAE para maiores esclarecimentos e orientações.

Fones: (11) 2151-5163 / 2151-2533 equipe HIAE-PROADI.

CRITÉRIOS DE REJEIÇÃO DE AMOSTRAS (AMOSTRAS INVÁLIDAS)

1. REDCap preenchido de forma incompleta ou inadequadamente;
2. Documentos com dados incompletos ou ilegíveis;
3. Amostra biológica enviada sem documentação exigidas (TCLE, Termo de contato, pedido de exame, manifesto matrix);
4. Amostra biológica enviada sem identificação;
5. Amostra biológica acondicionada inadequadamente (temperatura, recipientes);
6. Amostra imprópria para análise (insuficiente, hemolisada, não centrifugada etc);
7. Amostra identificada inadequadamente (rasuradas, presença de inconsistências, sem data de nascimento);
8. Divergência na identificação (no tubo e documentação);
9. TCLE preenchido inadequadamente.

Importante: *As amostras que não se adequarem às orientações acima ou não estiverem de acordo com as informações contidas no Manual de Transporte e que apresentarem qualquer outra inconformidade não serão aceitas para análise, e os Termos de Consentimento dos pacientes serão devolvidos ao centro de origem por email. As amostras biológicas serão descartadas com as devidas justificativas.*

DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Acesso aos Resultados

Os resultados dos pacientes incluídos no projeto serão disponibilizados através do site MATRIX (mesmo site em que os exames do projeto foram cadastrados), de acordo com o prazo de liberação do HIAE.

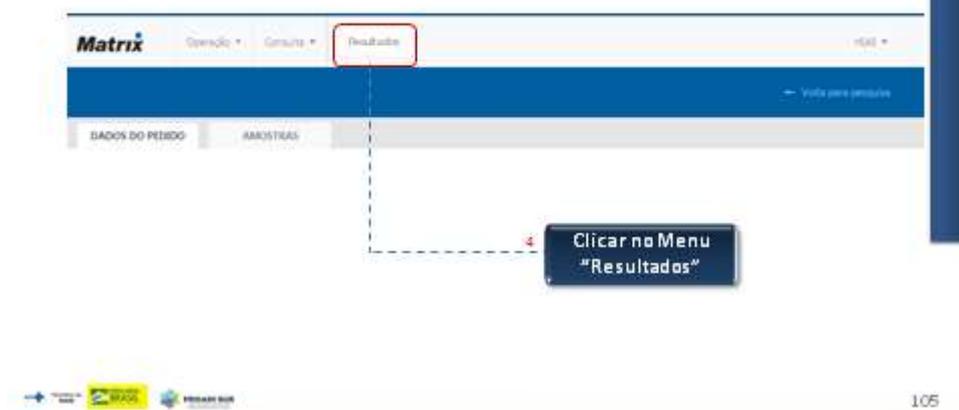
Etapas para visualização de resultados no sistema:

1. Digitar **“Seu usuário”**;
2. Inserir **“Sua senha”**;
3. Clicar **“Entrar”**;



4. Clicar no Menu **“Resultados”**;

Divulgação de Resultados



Após clicar em Resultados aparecerão quatro opções para realizar a busca dos resultados dos pacientes.

Divulgação de Resultados



5. Clicar em **“Por nome”**;

Divulgação de Resultados



The screenshot shows a navigation menu with three items: 'Operação', 'Consulta', and 'Resultados'. The 'Resultados' item is expanded, showing a sub-menu with four options: 'Resultados recentes', 'Por nome', 'Por atendimento', and 'Por pedido'. The 'Por nome' option is highlighted in green. A dashed line with an arrow points from this option to a dark blue callout box containing the text 'Clicar em “Por nome”'. The page number '108' is visible in the bottom right corner.

6. Digitar o nome do paciente e Clicar em **“Pesquisar”**;

Divulgação de Resultados



The screenshot shows the 'Resultados' search interface. At the top, there is a search bar with the text 'Nome Paciente' and 'FACENTE TESTE MATRIX' entered. To the right of the search bar is a green button labeled 'Pesquisar'. A dashed line with an arrow points from this button to a dark blue callout box containing the text 'Digitar o nome do paciente e Clicar em “Pesquisar”'. The page number '110' is visible in the bottom right corner.

7. Clicar em **“Laudo Completo”**;

Divulgação de Resultados



Matrix Operações Consultas Resultados HBZ

Resultados Nome Paciente: PACIENTE TESTE MATRIX Procurar

Publicado desde: 20/10/2016 Ordenado por: Data Liberação

PACIENTE TESTE MATRIX	7123	24h	M
Pedido: 102099188	08/05/2019	CONTIGENCIA	Novo

[Lauda Completa](#)

7
Clicar em
"Lauda Completa"

PROTOCOLO DE RESULTADOS

O formulário contém o seguinte conteúdo:

- Logo do Albert Einstein no canto superior esquerdo.
- Logo do SPACS e logo de acesso em português no canto superior direito.
- Título: "PROTOCOLO DE RESULTADO LABORATORIAL".
- Subtítulo: "Estudo das características epidemiológicas e clínicas das hepatites virais agudas em Serviços de Saúde Brasileiro".
- Campos de entrada de dados: "Centro Participante:", "Nome:", "RG:". Os campos de "Nome" e "RG" possuem uma linha de texto cinza abaixo deles.
- Texto: "Resultados laboratoriais estarão disponíveis no centro de saúde".
- Destaque: "20 dias após a coleta".
- Campos: "Nº Identificador:" e "Colar etiqueta com nº identificador".
- Nota: "Nota: Conforme os resultados poderá haver realização de novos exames. Nestes casos, se houver positividade o centro participante entrará em contato. Trazer documento sem foto para retirada de resultado."

Figura 14: Protocolo de Resultado Laboratorial

1. Entregar o protocolo de resultados ao paciente após a coleta e orientá-lo a retornar ao centro participante com documento com foto para obter seus resultados iniciais após o prazo descritivo no protocolo;
2. Orientar o paciente sobre a importância da busca de seus resultados, uma vez que o mesmo poderá ter acompanhamento e tratamento adequado caso os resultados venham a ser positivos;
3. Informar ao paciente participante que quando for buscar o resultado será entregue um **Cartão de Ressarcimento** para seu deslocamento até o local no valor de **R\$35,00**;
4. No retorno do paciente para buscar os resultados iniciais, entregar o vale ressarcimento no valor de **R\$35,00** e **solicitar que o paciente assine o recibo e aguarde até 2 dias úteis para ativação do cartão**;
5. Enviar o recibo escaneado para a equipe do HIAE no e-mail labohepv@einstein.br. Sem esse recebimento o cartão não será ativado;

6. Exames complementares positivos, serão notificados pela equipe do HIAE ao centro participante, para que o centro participante possa entrar em contato e convocar o paciente caso seja necessário.

Busca ativa

Nos casos em que o paciente não retirar seus resultados em até 10 dias após a liberação dos mesmos e que houver necessidade de assistência médica, caberá ao centro participante seguir o fluxo habitual de busca ativa para convocação destes pacientes e assim orientar quanto ao acompanhamento/tratamento.

SINAN – Sistema De Informação De Agravos De Notificação

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (**SINAN**) tem por definição notificar a Secretária da Saúde, por meio da Supervisão de Vigilância em Saúde (**SUVIS**) ou Centro de Vigilância Epidemiológica (**CVE**), todos os casos detectados na instituição que segundo a **PORTARIA Nº204, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016**, Ministério da Saúde, sejam consideradas de Notificação Compulsória.

Este sistema tem como objetivo manter os órgãos competentes informados, a fim de permitir que analisem os dados e tracem estratégias quanto à prevenção e controle de surtos e novos casos das doenças ou agravos na comunidade. Além de informar, o sistema direciona as medidas de reforço às precauções e isolamentos no cuidado com os pacientes, incluindo a realização de profilaxia pós-exposição ou bloqueio vacinal.

As unidades federadas deverão utilizar o modelo de ficha padronizado pela SVS/MS. A impressão, distribuição e o controle da Ficha de Notificação pré-numerada para os municípios é de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde, podendo ser delegada para o município.

Observação: *Se a notificação for aplicável, preencher conforme fluxo habitual de cada centro participante.*

Para o bom andamento do projeto e para que este atinja os objetivos propostos foram definidas metas de coleta para cada unidade federativa, e para cada centro, baseados em dados epidemiológicos prévios. As metas definidas estão descritas na Tabela 01.

Para auxiliar no cumprimento das metas, a equipe do HIAE irá propor aos profissionais “**planos de ação**” no decorrer do triênio.

1. Com toda a equipe reunida revisaremos as metas e identificaremos os motivos que levaram o centro participante ao não cumprimento das **metas semanais de amostras válidas**. Analisaremos os fatos e encontraremos a melhor estratégia para a próxima semana de coleta;
2. Programaremos soluções para a próxima semana de coleta;

Caberá a todos a responsabilidade do monitoramento;

3. Se ao final do mês não tivermos alcançado o número esperado de coletas, a equipe HIAE poderá se deslocar até o local de atendimento para solucionar os possíveis problemas. Uma vez solucionado, o número de coletas poderá ser compensado no mês seguinte;
4. Se a falha for individual, a equipe HIAE irá trabalhar o desenvolvimento deste profissional;

Observação: Além disso, será responsabilidade do centro participante enviar para equipe HIAE um relatório (será enviado um modelo):

- **Semanal** com a quantidade de amostras enviadas;

- **Mensal** com a quantidade de pacientes que buscaram seus resultados iniciais no centro participante até 10 dias da liberação dos mesmos.

SITE DO PROJETO

O site Hepatites Virais foi feito sob medida para servir como suporte para as necessidades dos centros participantes:

Etapas para navegação do site:

1. Digitar “Nome de usuário”;
2. Inserir “**Senha**”;



Página inicial do site do Projeto.



3. Informações sobre o projeto;



4. Parceria Einstein/SUS;



5. Centros Participantes;

Site do Projeto

Centros Participantes

CENTROS PARTICIPANTES

- Unidade de Saúde de Referência de Doença Tropical, Rio Branco-AC
- Fundação de Medicina Tropical Doutor Vieira Machado, Manaus-AM
- Hospital Universitário Professor Edgêr Souto (HUPES), Salvador-BA
- Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Belém-PA
- Hospital Universitário Presidente Ulisses Guimarães Federal do Maranhão (HUFMA), São Luís-MA
- Ambulatório de Hepatites do Hospital das Clínicas da UFMS, Belo Horizonte-MG
- Hospital Universitário Júlio Müller - Ambulatório 3 de Infectologia, Curitiba-PR
- Hospital das Clínicas, Curitiba-PR
- Polo de Hepatites do IASERL, Rio de Janeiro-RJ
- CEMETRON - Centro de Medicina Tropical, Porto Velho-RO
- CUVS - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde, Porto Alegre-RS
- Hospital Santa Ramos, Florianópolis-SC
- Hospital Maria Covas, Santos-SP
- Hospital das Clínicas, Roraima-PP
- Hospital São Paulo UNIFESP, São Paulo-SP
- CEM-AGS, São Paulo-SP
- Hospital das Clínicas, São Paulo-SP
- Emílio Ribas, São Paulo-SP

130

6. Informações;

Site do Projeto

Informações

MANUAIS E INSTRUÇÕES AOS CENTROS PARTICIPANTES

Fluxograma do Projeto

TOOL

Questionário PROCCo

Pedido de exames

Coleta de sangue

Envio de Amostras

130

7. Contato para Dúvidas;

Site do Projeto

Contato para dúvidas

CONTATO E EQUIPE

Informações sobre a equipe (em construção...)

Nome

Endereço de email

Telefone para contato

Mensagem

130

