

Hepatite E: revisão de literatura

Hepatitis E: literature review

Alice Vervloet da Luz¹, Carolina Rocio Oliveira Santos¹, Débora Collodetti Lessa¹,
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto¹, Maria das Graças Silva Mattede¹, Pedro Araújo Sette¹

Resumo

Introdução: A hepatite E representa uma doença viral de distribuição global, sendo uma das causas mais frequentes de hepatite aguda em todo o mundo. **Objetivo:** Desenvolver uma revisão bibliográfica referente à hepatite E. **Método:** Pesquisa qualitativa, descritiva de revisão da literatura narrativa. Os bancos de dados foram PubMed e Scielo a partir do termo “Hepatite E” em artigos publicados nos últimos cinco anos e selecionados 23 trabalhos. **Discussão:** O agente etiológico pertence ao gênero Orthohepevirus da família Hepeviridae, a qual inclui 8 genótipos e um sorotipo. A prevalência dos genótipos varia com a região geográfica, sendo os genótipos 1 e 2 mais prevalentes em regiões emergentes e 3 e 4 em países desenvolvidos. O quadro clínico compreende pacientes assintomáticos àqueles que evoluem com hepatite aguda fulminante. Sabe-se que a hepatite E pode cronicar, especialmente em imunocomprometidos. As manifestações incluem sintomas extra-hepáticos, com predileção neurológica e renal. A transmissão da doença ocorre por fontes de água contaminadas, contato direto com animais e consumo de alimentos contaminados. O diagnóstico pode ser realizado pela pesquisa de anticorpos contra o vírus ou quantificação do RNA viral. O tratamento baseia-se em medidas de suporte, sendo preconizado o uso de terapia antiviral somente em situações especiais. A principal forma de prevenção é a vacinação. Ademais disso, investimento em saneamento básico e melhora na qualidade de alimentos contribuem para diminuição de casos. **Conclusões:** A Hepatite E consiste em uma crescente causa de hepatite aguda, especialmente em países emergentes; logo, profissionais de saúde devem considerar o diagnóstico entre os demais quadros de acometimento hepático, sugerindo estudos acerca do tema.

Palavras Chave: Hepatite E, Insuficiência hepática, Vírus da hepatite E

Abstract

Introduction: Hepatitis E represents a disease with global distribution, being one of the most frequent causes of acute hepatitis worldwide. **Objective:** Develop a literature review regarding hepatitis E. **Method:** Qualitative and descriptive review of narrative literature. The databases were PubMed and Scielo, using the term “Hepatitis E” searching for articles published in the last five years, selecting 23 of them. **Discussion:** Hepatitis E represents a viral disease with global distribution. The etiological agent belongs to the genus Orthohepevirus of the Hepeviridae family, which includes 8 genotypes and 1 serotype. The prevalence of each genotypes varies by geographic region, with genotypes 1 and 2 being more prevalent in emerging regions and 3 and 4 in developed countries. The clinical picture ranges from asymptomatic patients to those who develop fulminant acute hepatitis. It is known that hepatitis E can become chronic, especially in immunocompromised patients. Manifestations include extrahepatic symptoms, with neurological and renal predilection. Disease transmission occurs through contaminated water sources, direct contact with animals and consumption of contaminated food. Diagnosis can be made by virus antibodies screening or quantification of viral RNA. Treatment is based on supportive measures, and the use of antiviral therapy is recommended only in special situations. The main prophylaxis is vaccination. Furthermore, investment in basic sanitation and improvement in food quality contribute to the reduction of cases. **Conclusions:** Hepatitis E is a growing cause of acute hepatitis, especially in emerging countries. Therefore, health professionals should consider this diagnosis among other conditions of liver involvement, suggesting studies about this subject.

Keywords: Hepatitis E, Hepatic insufficiency, Hepatitis E virus

Introdução

A infecção pelo vírus da Hepatite E (VHE) tem significância global e está entre as causas mais frequentes

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES - Brasil
Trabalho realizado: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES - Brasil

Endereço para correspondência: Débora Collodetti Lessa. Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Barro Vermelho – 29045-925 – Vitória – ES – Brasil. E-mail: ldeboracollodetti_1@hotmail.com

de hepatite aguda⁽¹⁾. É considerada uma doença de alta prevalência na população mundial, causando um amplo espectro de manifestações clínicas⁽²⁾. Embora, na maioria dos casos, curse com um quadro clínico leve, algumas infecções evoluem com insuficiência hepática de apresentação aguda ou crônica⁽³⁾.

O VHE foi identificado como um agente viral distinto em 1983, sendo clonado e sequenciado em 1991⁽³⁾. Pensava-se inicialmente que o VHE causasse apenas infecções agudas, nas quais a maioria dos casos permaneceria assintomática. Recentemente foi demonstrado que o VHE pode causar infecção crônica e levar rapidamente à insuficiência hepática e cirrose, especialmente em pacientes imunocomprometidos⁽⁴⁾.

A doença é considerada endêmica em muitos países emergentes, porém, nos últimos anos, um número crescente de infecções autóctones e esporádicas foi descrito em países desenvolvidos⁽⁵⁾. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que o VHE cause aproximadamente 20 milhões de novas infecções anualmente, com mais de 3 milhões de casos de hepatite aguda e mais de 55 mil mortes⁽⁶⁾. Apesar de ser responsável por grande ônus na saúde pública, essa enfermidade recebe pouca dedicação da comunidade médica e científica⁽⁷⁾.

Método

Esta pesquisa qualitativa e descritiva seguiu os princípios de uma revisão da literatura narrativa. As buscas foram realizadas em duas bases de dados bibliográficas – Pubmed e Scielo. Optou-se por utilizar um único descritor: “Hepatite E” (em inglês, “*Hepatitis E*”). Foram filtrados para seleção apenas artigos publicados nos últimos cinco anos (entre 2015 e 2020) que estivessem disponíveis em inglês e português. Ao finalizar as pesquisas em cada base, referências duplicadas foram excluídas.

Ao todo, foram selecionados 60 artigos para análise, posteriormente tais dados foram analisados e discutidos entre os autores, processo em que há interferência da percepção subjetiva deles, e então foram selecionadas 23 referências para compor a bibliografia do estudo.

Discussão

• Epidemiologia

Estudos sorológicos e moleculares demonstraram que o VHE está distribuído globalmente. Estima-se que grande parte da população mundial tenha sido exposta ao agente, com cerca de 20 milhões de infecções por hepatite E anualmente, tornando-a mais comum causa de hepatite viral aguda na maioria das regiões⁽⁸⁻⁹⁾.

A prevalência da infecção por VHE em uma população pode ser avaliada usando as taxas de soropositividade de anticorpos anti-VHE, os quais podem configurar infecções tanto atuais como passadas⁽¹⁰⁾. Alguns dados são relevantes à prevalência dos pacientes infectados: acomete mais homens do que mulheres, com proporção de 2:1 em países emergentes e maior que 3:1 em países desenvolvidos. Além disso, as taxas de soroprevalência são baixas entre crianças e aumentam com a idade. A maior taxa de acometimento encontra-se entre pacientes de 15 a 40 anos de idade⁽¹¹⁾.

A prevalência dos genótipos do VHE varia de acordo com a região geográfica – genótipo 1 nas regiões do Sul da Ásia, Ásia Central e Norte da África; genótipo 2 no México e no Oeste da África; genótipo 3 nas Américas, Europa e Japão; e genótipo 4 na China e no Sudeste da Ásia⁽¹²⁾.

• Países Emergentes

As áreas hiperendêmicas, em que a HEV é causada pelos genótipos 1 e 2, correspondem principalmente a regiões geográficas em desenvolvimento, como várias partes da Ásia, África, Oriente Médio e México⁽¹⁰⁾. Nesses locais, o VHE é comumente transmitido pela rota fecal-oral, usualmente pela contaminação de água com fezes humanas. A ocorrência de grandes epidemias é comum, principalmente durante estações chuvosas ou grandes inundações⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Por outro lado, a epidemiologia da HEV no Egito apresenta um padrão distinto das demais localidades. Nesse país, a soroprevalência para HEV assemelha-se à do vírus da hepatite A (VHA), pois a doença possui maior prevalência em crianças e jovens, sendo causada, geralmente, pelo VHE1. Além disso, a infecção em mulheres grávidas é assintomática ou cursa como doença leve. É possível que a maioria dessas infecções entre as gestantes no Egito sejam secundárias, ou seja, após uma infecção primária durante a infância⁽¹⁵⁾.

• Países Desenvolvidos

Em regiões desenvolvidas, a HEV é notavelmente uma zoonose de origem suína, na qual predominam os genótipos 3 e 4, contrapondo-se à ideia de que a infecção era restrita a viajantes de regiões endêmicas. Dados publicados nos últimos dez anos demonstram que a infecção pelo VHE tanto na Europa quanto nos demais países desenvolvidos consiste em casos autóctones⁽⁸⁾.

• Epidemiologia na América do Sul e no Brasil

Os primeiros casos descritos na América do Sul da HEV foram na década de 1990, a princípio em Salvador,

Bahia, seguidos do Mato Grosso e da Região Amazônica. Diversos estudos relataram sua circulação no continente, incluindo a detecção molecular em variadas fontes, como fezes humanas, água e esgoto, além de pesquisas sorológicas em subgrupos populacionais, como doadores de sangue e indivíduos HIV positivo⁽¹⁶⁾.

Na América do Sul, somente os genótipos 1 e 3 do VHE foram detectados por marcadores sorológicos e moleculares específicos (anti-VHE IgM e/ou RNA HEV). O VHE3 é o genótipo de maior frequência no continente, o qual já fora isolado de seres humanos, porcos e amostras ambientais na Argentina, Brasil, Bolívia, Colômbia, Uruguai e Venezuela. Apresenta alta heterogeneidade, refletida pelo grande número de subtipos descritos mundialmente, inclusive no continente sul-americano⁽¹⁶⁾.

O Brasil classifica-se como uma região de endemia moderada para a HEV, com grande variabilidade nas taxas de soroprevalência descritas, o que contribui para a dificuldade de presunção da carga real de doença no país. Estima-se uma soroprevalência intermediária para o VHE, com taxas de 2% a 9,8% em doadores de sangue, 12% em usuários de drogas injetáveis e 15% em pacientes transplantados renais⁽¹⁷⁾. Atualmente nenhuma testagem de rotina é realizada para detectar a infecção pelo VHE⁽¹⁸⁾.

• Fisiopatologia

O VHE pertence ao gênero *Orthohepevirus* da família *Hepeviridae*. A espécie *Orthohepevirus A* contém oito genótipos, entretanto, apenas sete causam doença em humanos (VHE1 ao VHE7), com apenas um sorotipo identificado. O genoma do VHE consiste em uma molécula de RNA de polaridade positiva de fita simples com três quadros de leitura aberta (ORFs)^(10,14).

A infecção pelo VHE pode ser compreendida em três fases sequenciais: período de incubação, fase clínica e fase convalescente. O entendimento atual da patogênese da infecção baseia-se amplamente em dados de modelos animais e sistemas de cultura de células, com alguma suplementação de dados humanos^(10,19).

• Transmissão

A transmissão do VHE difere entre os países. Em localidades emergentes, a contaminação ocorre por via fecal-oral. Tais regiões apresentam condições sanitárias deficientes, o que colabora para a contaminação de alimentos e principalmente de água potável. Essa é a principal rota de transmissão para o VHE1 e VHE2, os quais só podem ser adquiridos via interpessoal⁽¹⁴⁾. Em países industrializados, a HEV é mais comumente identificada como uma doença zoonótica, nos quais os suínos são os principais reservatórios. A infecção

pode ser adquirida de duas maneiras distintas: contato direto com animais infectados ou a ingestão de alimentos contaminados^(14,20).

• Quadro Clínico

A infecção pelo VHE pode cursar com uma ampla gama de apresentações clínicas, desde formas subclínicas ou assintomáticas até insuficiência hepática fulminante. A apresentação mais comum tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, é a hepatite aguda. Entretanto, os casos esporádicos são frequentemente diagnosticados como lesão hepática induzida por drogas ou hepatite autoimune⁽⁵⁾. A possibilidade de cronificação da hepatite E foi descrita recentemente, porém os casos se correlacionaram apenas às infecções causadas pelo genótipo 3⁽¹⁴⁾.

• Agudo

A infecção pelo VHE pode ser assintomática ou de sintomatologia branda, como também, sem nenhum sintoma referente à lesão hepática aguda. A forma clássica da hepatite E consiste em hepatite icterica aguda e ocorre de 5% a 30% nos indivíduos. Esses quadros duram de duas a seis semanas e consistem em uma fase prodrômica que dura até uma semana, caracterizada por sintomas inespecíficos, como mal-estar, febre, dores no corpo, náuseas e vômitos⁽¹⁰⁾.

As gestantes, particularmente no segundo e terceiro trimestres, estão sob alto risco de desenvolver doença sintomática após infecções pelos VHE1 ou VHE2, e uma grande proporção dessas mulheres progride para insuficiência hepática aguda, de modo que a mortalidade em grávidas infectadas chega a valores de 15% a 25%, além de risco aumentado de resultados adversos, como aborto espontâneo, parto prematuro, natimorto e mortalidade perinatal⁽¹⁰⁾.

• Crônico

Define-se a infecção crônica pelo VHE como detecção do RNA viral em soro ou fezes por um período maior que seis meses. Atualmente é considerada uma entidade bem definida por associar-se à visualização histológica de lesão hepática crônica⁽¹²⁾. Até o momento, tal condição foi observada quase exclusivamente em pacientes infectados com o genótipo 3, apesar de poder também ocorrer com o genótipo 4⁽¹⁴⁾. A evolução para a doença hepática crônica ocorre com maior frequência em pacientes com algum comprometimento do sistema imunológico, a exemplo dos portadores de transplantes, neoplasias hematológicas, HIV+, aqueles em uso de tratamento quimioterápico e terapias imunossupressoras⁽¹⁴⁾.

• Manifestações Extra-hepáticas

Estudos sobre o envolvimento de órgãos que não o fígado evidencia principalmente uma relação entre infecção pelo VHE e os sistemas nervoso e renal. Além disso, ocasionalmente são relatados casos que correlacionam o vírus à ocorrência de acometimento pancreático, hematológico e manifestações autoimunes⁽¹²⁾.

Os acometimentos neurológicos mais bem documentados são: síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia nevrálgica, encefalite e mielite. Observou-se que os pacientes com repercussão neurológica associada ao VHE geralmente apresentam função hepática normal ou discretamente anormal e são, em sua maioria, anictéricos⁽¹⁰⁾. O acometimento da função renal foi observado tanto na infecção aguda como na crônica pelo VHE. Amostras de biópsia renal de pacientes infectados com VHE1 e VHE3 mostram evidências de padrões de doenças glomerulares, incluindo glomerulonefrite membranoproliferativa associada ou não à crioglobulinemia e glomerulonefrite membranosa⁽¹⁰⁾.

• Diagnóstico

A HEV é clinicamente indistinguível de outros tipos de hepatites virais, logo se depende de testes laboratoriais para confirmá-la. O diagnóstico da infecção pelo VHE na população em geral pode ser feito por meio de testes indiretos (sorologia no sangue) ou testes diretos (detecção de VHE-RNA no sangue ou nas fezes). Atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico desse tipo de hepatite é a detecção do RNA viral⁽²⁾.

Recomenda-se que a investigação diagnóstica da HEV inicie pela detecção de anticorpos anti-VHE IgM por ensaio imunoenzimático (EIA). Se constatado resultado positivo para tais anticorpos, um teste de confirmação deve ser realizado, pois os métodos de EIA não atingem alta especificidade. Essa confirmação pode levar em conta um anti-VHE IgM alternativo, a evidência de aumento dos títulos de anti-VHE IgG ou a detecção de VHE-RNA no soro ou fezes⁽⁶⁾.

• Tratamento

Na maioria dos indivíduos imunocompetentes, a HEV aguda não requer terapia antiviral, uma vez que a infecção pelo VHE tende a ser autolimitada^(5,10,12). Não foi determinado se o tratamento precoce com ribavirina seria, de fato, capaz de acelerar a depuração viral ou minimizar o risco de insuficiência hepática nesses pacientes^(5,10,12).

Quanto àqueles em tratamento imunossupressor, a exemplo dos pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, a redução da terapia é considerada a opção de primeira linha. Em caso de insucesso, a riba-

virina pode ser considerada. A terapia com interferon alfa peguillado (IFN alfa peguillado) é restrita àqueles que não respondem à ribavirina^(10,21-23).

A finalidade do tratamento da HEV é erradicar o RNA do VHE, o que é previsto pela obtenção de uma resposta virológica sustentada (RVS). A RVS é definida como a ausência de VHE-RNA por PCR 12 semanas após o fim do tratamento. Pacientes com RVS são considerados curados, pois não há reservatório viral, contudo eles permanecem sob o risco de reinfeção⁽⁶⁾.

• Prevenção

As estratégias de prevenção para genótipos de veiculação hídrica, VHE1 e VHE2 concentram-se na redução do risco de exposição por meio de melhorias na água potável e saneamento em áreas endêmicas. Durante um surto de HEV, a melhoria da qualidade da água, geralmente por fervura ou cloração, resulta em declínios rápidos na incidência de doenças^(10, 12-13).

A transmissão de VHE3 e VHE4 tem sido amplamente relacionada à alimentação e está ligada ao consumo de vísceras infectadas, carnes de caça e frutos do mar. As infecções podem ser evitadas com o preparo cuidadoso desses alimentos. Consideram-se necessário até 20 minutos de aquecimento a temperaturas internas de 70°C para inativar o VHE⁽¹⁰⁾.

Atualmente o principal meio para a prevenção da hepatite E continua sendo a disponibilidade comercial de uma vacina de três doses altamente eficaz (superior a 99%). A vacina HEV 239 (Hecolin, Xiamen Innovax Biotech CO, China) demonstrou proteção cruzada para VHE1 e VHE4 e foi desenvolvida para induzir anticorpos protetores contra todos os genótipos. Embora licenciada para venda e uso na China desde 2012, ainda não está disponível para o uso de rotina ou de emergência em áreas endêmicas. Estudos sobre a persistência de anticorpos sugerem imunidade protetora de longa duração que se mantém por até 30 anos após a vacinação^(8,10).

Conclusões

A Hepatite E consiste em uma crescente causa de hepatite aguda, especialmente em países emergentes; logo, profissionais de saúde devem considerar o diagnóstico entre os demais quadros de acometimento hepático, o que sugere a necessidade de maiores estudos acerca do tema.

Contribuições dos autores: Todos os Autores participaram de todas as etapas do artigo.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não houve conflito de interesses.

Referências

1. Kmush BL, Nelson KR, Labrique AB. Risk factors for hepatitis E virus infection and disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(1):41-53.
2. Li S, Zhang J, Xia N. Lessons from hepatitis E vaccine design. *Curr Opin Virol*. 2015; 11(1):130-6.
3. Haffar S, Bazerbachi F, Lake JR. Making the case for the development of a vaccination against hepatitis E virus. *Liver Int*. 2015; 35(2):311-6.
4. Hakim MS, Ikram A, Zhou J, Wang W, Peppelenbosch MP, Pan Q. Immunity against hepatitis E virus infection: Implications for therapy and vaccine development. *Rev Med Virol*. 2018; 28(2):e1964.
5. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, et al. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfu*. 2015; 13(1):6-17.
6. Sherman KE. Hepatitis E virus infection. UpToDate [Internet]. Literature review current through: Sep 2021. | This topic last updated: Aug 23, 2021. [citado 2021 Ago 18]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection>
7. Cook N, Van der Poel WHM. Survival and elimination of hepatitis E virus: a review. *Food Environ Virol*. 2015; 7(3):189-94.
8. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Viruses*. 2016; 8(8):211.
9. Sridhar S, Lau SKP, Woo PCY. Hepatitis E: a disease of reemerging importance. *J Formos Med Assoc*. 2015; 114(8):681-90.
10. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17086.
11. Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E-II: epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 10(9):1065-74.
12. Blasco-Perrin H, Abravanel F, Blasco-Baque V, Péron JM. Hepatitis E, the neglected one. *Liver Int*. 2016; 36(1):130-4.
13. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. *Future Microbiol*. 2016; 11(6):789-808.
14. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(31):7030-45.
15. Pisano MB, Martinez-Wassaf MG, Mirazo S, Fantilli A, Arbiza J, Debes JD, et al. Hepatitis E virus in South America: the current scenario. *Liver Int*. 2018; 38(9):1536-46.
16. Bricks G, Senise JF, Pott Junior H, Grandi G, Passarini A, Caldeira DB et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018; 22(2):85-91.
17. Freitas NR, de Santana EBR, Silva AMC, Silva SM, Teles AS, Gardinali NR, et al. Hepatitis E virus infection in patients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(11):692-6.
18. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS, Manchiero C, Dantas BP, Magri MC, et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2019; 8(1):3.
19. Aggarwal R, Goel A. Advances in hepatitis E-I: virology, pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016; 10(9):1053-63.
20. Tengan FM, Figueiredo GM, Nunes AKS, Manchiero C, Dantas BP, Magri MC, et al. Seroprevalence of hepatitis E in adults in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2019; 8(1):3.
21. Dalton HR, Kamar N. Treatment of hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29(6):639-44.
22. Peters van Ton AM, Gevers TJG, Drenth JPH. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2015; 22(12):965-73.
23. Yin X, Li X, Feng Z. Role of envelopment in the HEV life cycle. *Viruses*. 2016; 8(8):229.

Trabalho recebido: 03/10/2021

Trabalho aprovado: 23/06/2022

Trabalho publicado: 24/06/2022

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)