



ESCOLA
SUPERIOR
DE TECNOLOGIA
DA SAÚDE
DE LISBOA



POLITÉCNICO
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

**DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE
ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE E
NUMA POPULAÇÃO DE DADORES DE SANGUE
DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA**

LUZ MARINA PEDRA FERNANDES LOBATO

ORIENTADOR: MESTRE MARIA DO CÉU LEITÃO – ESCOLA
SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA /
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

Lisboa, 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA

**DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE
ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE E
NUMA POPULAÇÃO DE DADORES DE SANGUE
DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA**

LUZ MARINA PEDRA FERNANDES LOBATO

ORIENTADOR: MESTRE MARIA DO CÉU LEITÃO – ESCOLA
SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA /
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

MEMBROS DO JURI:

PRESIDENTE: DOUTORA EDNA RIBEIRO – ESCOLA
SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA /
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ARGUENTE: DOUTOR ANTÓNIO ROBALO NUNES – UNIDADE
DE IMUNOHEMOTERAPIA / MEDICINA TRANSFUSIONAL DO
HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS

(Esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pela pelo júri)

Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

Lisboa, 2022

Direitos de cópia

Autorizo a Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e o Instituto Politécnico de Lisboa o direito de arquivar e publicar a presente dissertação e de a divulgar em repositórios científicos para fins educacionais ou de pesquisa não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao autor e ao editor.

Copyright©2022 – Luz Marina Pedra Fernandes Lobato

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

Agradecimentos

Correndo o risco de injustamente não mencionar algum dos contributos quero deixar expresso os meus agradecimentos:

À orientadora desta dissertação a Professora Céu Leitão, pela orientação prestada, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

À coorientadora do Serviço de Sangue e Medicina Transfusional Dra. Joana Lucas, pelo seu incentivo, pela sua total disponibilidade, entrega e apoio na elaboração deste trabalho.

Os agradecimentos são igualmente devidos à Bioportugal, em especial à Lara Coelho e Noémia Torres, e à Roche Diagnóstica, em especial à Eliana Rico, por terem tornado possível o presente estudo com a cedência dos reagentes para os ensaios clínicos.

A todos os profissionais da equipa multidisciplinar do Serviço de Sangue e Medicina Transfusional que de uma forma direta ou indireta, contribuíram, ou auxiliaram na recolha de dados e na elaboração do presente estudo, pela paciência, atenção e força que prestaram em momentos menos fáceis.

O meu muito obrigado a todos os dadores benévolos de sangue que generosamente aceitaram participar neste estudo.

Ao centro de investigação do SESARAM, em especial à Dra. Eva Henriques, pela disponibilidade e apoio no esclarecimento de dúvidas durante a realização do estudo.

Ao meu marido Marco que me acompanhou nesta jornada. Obrigada pelo amor, partilha, companheirismo, apoio incondicional e que principalmente nunca me deixou desistir. Agradeço a enorme compreensão e por acreditares sempre em mim. O meu muito obrigado! Amo-te!

Ao meu filho Martim, obrigada por teres dispensado do teu tempo para me poder dedicar a este projeto. Espero poder compensar-te de todo o tempo de brincadeiras e atenção que tiveste de abdicar. A mamã ama-te muito!

À minha irmã do coração, companheira nesta jornada desde o primeiro dia. Por todas as viagens, todas as dormidas fora de casa, por todas as aventuras que vivemos e pelo seu apoio, companheirismo e lealdade sempre.

A todos eles, o meu sincero obrigado!

O Vírus da Hepatite E pode ser transmitido através da transfusão de componentes sanguíneos. Com o objetivo de determinar a prevalência de VHE numa população de dadores, tendo em conta que não existem estudos anteriores na Região Autónoma da Madeira, foi realizado um estudo observacional descritivo numa amostra não probabilística de 150 dadores de sangue no período de março a maio de 2021, com participação voluntária, mediante preenchimento de inquérito epidemiológico e assim caracterizar sociodemograficamente a amostra.

Dos 150 participantes da amostra 68% pertencem ao sexo masculino, 48% na faixa etária dos 25-44 anos, com o nível de escolaridade de secundário ou licenciatura e residentes nos concelhos do Funchal, Câmara de Lobos e Santa Cruz.

Dos resultados positivos para IgG VHE a faixa etária predominante é de 45-65 anos, tal como descrito na literatura devido ao efeito cumulativo da exposição ao VHE.

A comparação da variável IgG VHE relativamente ao concelho de residência e à frequência do consumo de bebidas alcoólicas mostrou diferenças estatisticamente significativas.

A prevalência de anticorpos contra o VHE obtida foi de 5,3% para IgG VHE, 0,7 % para IgM VHE, o que indica que a prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores da RAM é de nível baixo comparativamente aos estudos realizados em vários países da Europa.

Os resultados não refletem a necessidade imediata de implementação de pesquisa de anticorpos na triagem de dadores de sangue na RAM. Serão necessários estudos mais alargados para poder provar este nível de prevalência.

Palavras-chave: Vírus da hepatite E, triagem de dadores, componentes sanguíneos, infeção transmitida por transfusão, prevalência, ácido ribonucleico, virémia.

Abstract

Hepatitis E Virus can be transmitted through the transfusion of blood components.

In order to determine the prevalence of HEV in a population of donors, taking into account that there are no previous studies in the Autonomous Region of Madeira, a descriptive observational study was carried out in a non-probabilistic sample of 150 blood donors from March to May 2021, with voluntary participation, by completing an epidemiological survey and thus sociodemographically characterizing the sample.

Of the 150 participants in the sample, 68% are male, 48% in the 25-44 age group, with secondary education or a degree and living in the municipalities of Funchal, Câmara de Lobos and Santa Cruz.

Of the positive results for IgG HEV, the predominant age group is 45-65 years, as described in the literature due to the cumulative effect of exposure to HEV.

The comparison of the variable IgG HEV in relation to the municipality of residence and the frequency of alcohol consumption showed significant differences

The prevalence of antibodies against HEV obtained was 5.3% for IgG HEV, 0.7% for IgM HEV, indicating that the prevalence of antibodies against hepatitis E virus in Madeira Island donor population is low compared to studies carried out in several European countries.

The results do not reflect the immediate need to implement antibody research in the screening of blood donors in Madeira Island. More extensive studies will be needed to prove this level of prevalence.

Keywords: Hepatitis E virus, donor screening, blood components, transfusion-transmitted infection, prevalence, ribonucleic acid, viremia.

Índice Geral

Índice de tabelas	XI
Índice de figuras	XIII
Abreviaturas	XV
Glossário	XVII
1. Introdução	1
2. Estado de arte	5
2.1 Vírus da hepatite E	5
2.1.1 Biologia e evolução do vírus.....	5
2.1.2 Transmissão do VHE.....	7
2.1.3 Sintomatologia	8
2.2 Diagnóstico laboratorial de infeção por VHE	11
2.3 Prevalência serológica global nos dadores de sangue.....	11
2.3 Estudos de prevalência VHE em portugal	13
2.4 Infeção transmitida por transfusão (ITT-VHE).....	15
2.5 Estratégias de rastreio VHE em dadores	16
2.5.1 Triagem VHE universal vs. Seletiva.....	17
2.6 Inativação patogénica de componentes sanguíneos	18
2.7 Hemovigilância	19
3. Objetivos e questão de investigação	22
3.1 Questão da investigação.....	22
3.2 Objetivos.....	22
4. Metodologia	23
4.1 Desenho, método e local do estudo	23
4.2 População, amostragem e critérios de seleção.....	23
4.3 Colheita de dados através de medidas subjetivas	23
4.4 Colheita, processamento e análise das amostras:.....	24
4.5 Variáveis do estudo.....	25
4.6 Análise estatística	26
4.7 Ética.....	27
4.8 Financiamento / subsídios	27

5. Resultados.....	28
5.1 caracterização sociodemográfica da população em estudo	28
5.2 resultados obtidos na amostragem e prevalência	30
5.3 caracterização da amostra de doadores com igg vhe positivo e as restantes variáveis.....	33
5.3 comparação das proporções dentro dos casos positivos igg vhe	35
6. Discussão de resultados	41
7. Conclusão.....	44
8. Perspetivas futuras	45
9. Referências bibliográficas.....	46
Anexo I.....	56
Anexo II.....	58
Apêndice I.....	60
Apêndice II.....	64
Apêndice III.....	66
Apêndice IV	68

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 - Prevalência de IgG VHE positivo em alguns países do mundo.....	12
Tabela 2.2- Resumo dos resultados de estudos realizados em Portugal.....	14
Tabela 4.1- Variáveis alvo do estudo de VHE.....	26
Tabela 5.1- Distribuição da população em estudo por nível de escolaridade.....	29
Tabela 5.2- Distribuição da população em estudo por concelho de residência na R.A.M.....	29
Tabela 5.3- Distribuição da população em estudo por hábitos alimentares.....	30
Tabela 5.4- Testes realizados para pesquisa de VHE e respetiva prevalência.....	31
Tabela 5.5- Resultados dos testes serológicos do VHE.....	32
Tabela 5.6- Resultados obtidos na reavaliação do dador IgM VHE +.....	32
Tabela 5.7- Distribuição dos resultados IgG VHE de acordo com a escolaridade.....	34
Tabela 5.8- Distribuição dos resultados IgG VHE de acordo com o concelho de residência.....	35
Tabela 5.9- Distribuição dos resultados IgG VHE e a criação de animais.....	35
Tabela 5.10- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e a faixa etária.....	36
Tabela 5.11- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e sexo.....	36
Tabela 5.12- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e nível de escolaridade.....	37
Tabela 5.13- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e o concelho de residência.....	37
Tabela 5.14- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e a criação de animais na residência.....	37
Tabela 5.15- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e a frequência de consumo de bebidas alcoólicas.....	38
Tabela 5.16- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e sintomatologia.....	38
Tabela 5.17- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e hábitos alimentares.....	39

Índice de Figuras

Figura 2.1- Representação esquemática da estrutura da partícula do vírus da hepatite E.....	5
Figura 2.2- Estrutura genómica do vírus da hepatite E.....	6
Figura 2.3 - Fontes de transmissão do VHE em países desenvolvidos.....	8
Figura 2.4- Possível evolução da infeção por VHE de acordo com o genótipo.....	9
Figura 2.5 – Seroprevalência de VHE em países categorizados como desenvolvidos...	10
Figura 2.6- Impacto das medidas de segurança aplicadas para prevenir ITT.....	18
Figura 5.1- Distribuição da população em estudo por sexo.....	28
Figura 5.2- Distribuição da população em estudo por faixas etárias.....	28
Figura 5.3- Distribuição dos resultados obtidos em número e percentagem dos marcadores VHE realizados.....	31
Figura 5.4- Distribuição dos resultados IgG VHE de acordo com o sexo.....	33
Figura 5.5 – Prevalência do IgG VHE quanto aos grupos da variável idade.....	34

Abreviaturas

- AABB** - American Association of Blood Banks
- IgG VHE** – Anticorpo IgG do vírus da hepatite E
- IgM VHE**- Anticorpo IgM do vírus da hepatite E
- DGS** – Direção Geral da Saúde
- ARN** – Ácido ribonucleico
- EASL**- Associação europeia para o estudo do fígado
- EBA**- European Blood Alliance
- EDTA** – Ácido etilenodiaminotetracético
- ELISA** – Ensaio de imunoabsorção enzimática (do inglês “enzyme-linked immunosorbent assay”)
- ESTeSL** - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa
- EUA** – Estados Unidos da América
- ICTV** - International Committee on Taxonomy of Virus
- IHN** - International Hemovigilance Network
- IgG**- Imunoglobulina G
- IgM**- Imunoglobulina M
- IPST** – Instituto Português do Sangue e Transplantação
- ISBT** – International Society of Blood Transfusion
- ITT** - Infecções transmitidas por transfusão
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PCR** – Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês “Polymerase Chain Reaction”)
- CE**- Comissão Europeia
- CDC**- Center Disease Control
- SS**- Serviço de Sangue
- SMT** – Serviço de Medicina Transfusional
- SSMT** – Serviço de Sangue e Medicina Transfusional
- ST**- Sangue total
- SNBTS** - do inglês “Scottish National Blood Transfusion Service”
- SPHv** - Sistema Português de Hemovigilância
- TAN** – Testes de Ácidos Nucleicos
- TRP** - Tecnologias de Redução Patogénica
- UE** – União Europeia
- VHE**- Vírus da hepatite E

Glossário

- Anticoagulante- solução que impede a coagulação do sangue durante a sua colheita.
- Colheita de sangue – o processo através do qual uma única dádiva é colhida com uma solução anticoagulante e/ou conservante, sob as condições necessárias para minimizar a contaminação bacteriana, os danos celulares e/ou coagulação do sangue resultante da dádiva.
- Componente sanguíneo- componente terapêutico, obtido a partir de uma ou mais unidades de sangue total, que mediante o método utilizado na produção de componentes, permite obter vários produtos que podem resumir-se: concentrado de eritrócitos (CE), concentrado de plaquetas (CP), plasma fresco congelado (PFC) e crioprecipitado.
- Concentrado de eritrócitos, desleucocitado com solução aditiva – componente sanguíneo resultante de uma unidade de sangue total, a qual foi retirada a maior parte do plasma, sendo subsequentemente, retirados os leucócitos através de um filtro, ao qual posteriormente é adicionado uma solução aditiva/conservante.
- Concentrado de plaquetas – componente sanguíneo que através de um processo de separação e fracionamento contém um elevado número de plaquetas suspensas em plasma por unidade de volume, pode ser ou não desleucocitado.
- Dádiva – resultado da colheita de sangue total ou componentes sanguíneos por punção venosa para um sistema fechado e estéril de sacos de colheita, mediante procedimentos corretos, em particular uma correta desinfecção da pele e no volume adequado.
- Dador – indivíduo saudável (boas condições de saúde) que voluntariamente doa sangue ou componentes sanguíneos, incluindo plasma para fracionamento.
- Desleucocitação – processo em que são retirados os leucócitos aos concentrados de eritrócitos e concentrados e *pools* de plaquetas. Os leucócitos podem ser retirados durante o processo de produção e dependem da metodologia utilizada na separação e fracionamento de componentes, ou podem ser retirados só no momento da administração de componentes através de um filtro adequado.
- Eritrócitos – constituinte celular de sangue total, componente obtido a partir de uma unidade de sangue total a que foi retirada a maior parte do plasma.

- Hemovigilância - é o conjunto de processos organizados de vigilância devidos a graves incidentes ou reações registadas em dadores ou recetores, bem como o acompanhamento epidemiológico de dadores.
- Plasma fresco congelado - fração líquida do sangue obtida de uma unidade de sangue total, em que após um processo de separação celular são retirados os constituintes celulares, sendo congelado e armazenado a uma temperatura inferior a -30°C .
- Produtos sanguíneo – qualquer produto terapêutico derivado do sangue ou do plasma humano.
- Sangue total - o sangue total é colhido ao dador e processado quer para uma transfusão quer para transformações subsequentes.

1. Introdução

A utilização do sangue humano como terapêutica de substituição tem colocado exigências crescentes de garantia de qualidade e de segurança de forma a prevenir, à luz dos conhecimentos atuais, a transmissão de doenças no ato da transfusão dos componentes sanguíneos e assim poder garantir a segurança transfusional.

O principal objetivo de um serviço de sangue é garantir uma dádiva de sangue segura, que não cause danos nem ao dador nem ao recetor¹. O uso clínico do sangue humano acarreta potenciais riscos de infeções transmissíveis.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que os países possuam uma estrutura eficaz da terapêutica pelo sangue, com redes integradas de forma a coordenar todas as atividades relacionadas com a triagem de dadores, colheita, verificação, tratamento, separação, validação e disponibilização de componentes sanguíneos, promovendo a uniformização dos padrões de qualidade e segurança, incluindo a monitorização contínua de doenças infecciosas emergentes^{2,3}.

Segundo a OMS, tendo como base a informação proporcionada pelos diversos países, de todas as 92 milhões de dádivas de sangue por ano em todo o mundo, cerca de 1.6 milhões de unidades são eliminadas devido à presença de marcadores infecciosos para doenças transmissíveis por transfusão^{1,4}.

Relativamente aos critérios de seleção de dadores, existem variações significativas a nível mundial, sendo que apenas 60% dos países, entre 173, contém legislação específica para a qualidade e segurança do sangue humano².

A OMS, a Internacional Society of Blood Transfusion (ISBT), a European Blood Alliance (EBA) e a American Association of Blood Banks (AABB) são as principais organizações que têm contribuído no desenvolvimento da uniformização da regulamentação normativa do acesso e disponibilidade de sangue seguro por parte dos recetores.

Para evitar a transmissão de microrganismos do dador para o recetor, estão em vigor diretivas emanadas pela comissão europeia no que diz respeito aos testes a realizar às dádivas sanguíneas.

O Decreto-Lei n.º 185/2015, de 2 de setembro, estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e dos componentes sanguíneos, respetivas exigências técnicas, requisitos de rastreabilidade e notificação de reações e incidentes adversos graves, bem como as normas e especificações relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue, com vista a assegurar um elevado nível de proteção da saúde pública, transpondo para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2014/110/UE, da

Comissão, de 17 de dezembro de 2014, que altera a Diretiva n.º 2004/33/CE, da Comissão, de 22 de março, no que se refere aos critérios de suspensão temporária de dadores de sangue relativamente a dádivas homólogas, e procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 267/2007, de 24 de julho^{5,6,7}.

A autoridade competente, responsável pela verificação do cumprimento dos requisitos técnicos em matéria de qualidade e segurança e de autorização do funcionamento dos serviços de sangue e medicina transfusional constantes do presente decreto-lei, é a Direção-Geral de Saúde (DGS), em articulação com a Inspeção-Geral das Atividades em Saúde (IGAS) e com o Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I. P., (IPST, I. P.).

Por forma a garantir a segurança e qualidade dos processos envolvidos, desde a dádiva de sangue à disponibilização dos componentes sanguíneos e derivados, incluindo a hemovigilância, os serviços de sangue e de medicina transfusional deverão ter um Sistema de Qualidade implementado, sendo que Norma Nº 21/2017 da DGS, de 17 de outubro refere as Especificações do Sistema de Qualidade dos Serviços de Sangue e Serviços de Medicina Transfusional⁸.

O Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST), tem por missão regular a nível nacional a atividade da medicina transfusional, garantindo a disponibilidade e acessibilidade de sangue e componentes sanguíneos de qualidade, seguros e eficazes, competindo-lhe, em especial, apoiar na definição da política nacional para o sector da medicina transfusional e coordenar, orientar e regulamentar todas as atividades relacionadas com a transfusão de sangue^{7,8}.

Em Portugal, nas dádivas de sangue são obrigatoriamente realizadas: a pesquisa do antigénio de superfície do vírus da Hepatite B (AgHBs); a pesquisa de anticorpos para o antigénio Core do vírus da Hepatite B (Ac Anti-HBc); a pesquisa de anticorpos para o vírus da Hepatite C (Ac Anti-HCV); a pesquisa de anticorpos para o Vírus da Imunodeficiência Humana VIH 1 (Ac Anti-VIH1) e VIH 2 (Ac Anti-VIH2) incluindo subtipos; a pesquisa de anticorpos IgG e IgM para o *Treponema pallidum* e a pesquisa de anticorpos para o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas HTLV1 (Ac anti-HTLV1) e HTLV2 (Ac anti-HTLV2). Os testes de Ácidos Nucleicos (T.A.N.) para os vírus da Hepatite B, C e VIH, são também realizados. Assim, as infeções transmitidas por transfusão desses vírus são raras.

O vírus da hepatite E VHE apresenta um aumento exponencial de casos assintomáticos em países desenvolvidos, podendo ser transmitido através da transfusão de componentes sanguíneos e causar hepatite moderada a severa⁹.

As implicações para a saúde pública do VHE na Europa mudaram devido ao número crescente de casos de hepatite E e relatos recentes de infeções crónicas persistentes

associadas à progressão para cirrose em pacientes imunocomprometidos. O principal risco infeccioso decorre da exposição a produtos alimentares contaminados, mal cozinhados e a transfusão de sangue^{9,10,11,14}.

As estratégias de triagem de dádivas de sangue para o vírus da hepatite E em vigor na União Europeia (UE) estão a atravessar uma fase de mudança.

Em resposta à ameaça representada pelo VHE e a preocupações políticas e públicas relacionadas, a maioria dos países europeus já desenvolveu estudos de seroprevalência do VHE nos dadores e a presença de Acido Ribonucleico (ARN) do VHE nas dádivas de sangue.

As taxas locais de seroprevalência, incidência de ARN e epidemiologia molecular são variáveis e geralmente não comparáveis diretamente^{10,11}.

Muitos serviços de sangue estão a avaliar a necessidade de fornecer componentes sanguíneos testados para o VHE para mitigar o risco de transmissão através da transfusão.

Na ausência de regulamentação para a triagem de dadores de sangue de forma a padronizar a abordagem desta temática na UE, cabe a cada serviço de sangue criar as suas próprias orientações para prevenção da transmissão de VHE pela transfusão, de acordo com os seus constrangimentos intrínsecos, como por exemplo, eventuais complexidades logísticas, económicas e até mesmo éticas^{10,11}.

Vários estudos recentes de seroprevalência de VHE em dadores de sangue relataram uma ampla gama de seropositividade nesta população^{12,13,14,15}.

Alguns países da Europa como a França, Alemanha, Espanha e Reino Unido relataram casos de VHE transmitido por transfusão. A Irlanda, o Reino Unido e Holanda, já implementaram a triagem universal de dádivas de sangue para o VHE. Nos casos da Áustria, França e Suíça realiza-se uma triagem seletiva para o VHE¹¹⁻¹⁵.

Apesar da adoção das medidas acima referidas por vários países da EU, as boas práticas transfusionais europeias não mencionam a obrigatoriedade da pesquisa sistemática do VHE em dadores de sangue, tal como a legislação portuguesa em vigor não impõe essa conduta.

No entanto, existem várias evidências que favorecem a implementação da pesquisa de VHE na triagem de dadores e o IPST considera importante esta vigilância epidemiológica como fator de risco transfusional e como possível indicador higiénico sanitário.

A nível nacional os dados são escassos relativamente à prevalência do VHE em dadores de sangue, daí a necessidade de realizar mais estudos para obter informação sobre a seroprevalência de VHE nesta população e estimar um eventual risco de transmissão transfusional.

O Serviço de Sangue e Medicina Transfusional (SSMT) do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (R.A.M.) é o único nesta região, para além do facto de ter as duas valências. Por um lado, é um serviço de sangue (SS) responsável pela colheita e análise de sangue humano ou de componentes sanguíneos, qualquer que seja a sua finalidade, bem como pelo seu processamento, armazenamento, validação e distribuição quando se destinam à transfusão. E por outro, é também um serviço de medicina transfusional (SMT) com responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e disponibilização de componentes sanguíneos, efetuando testes de compatibilidade para utilização exclusiva do hospital, podendo ainda incluir outras atividades de transfusão com suporte hospitalar.

Considerou-se de extrema relevância a realização de um estudo de prevalência de anticorpos contra o VHE nos dadores de sangue desta instituição, permitindo a caracterização epidemiológica desta população, e ainda acrescentar conhecimento que pudesse contribuir para a elaboração de normas de orientação mais concretas acerca desta temática, tais como a possível implementação de triagem seletiva ou universal das dádivas sanguíneas.

Este estudo, o único até ao momento para avaliar a seroprevalência de VHE na R.A.M., forneceu informações valiosas sobre a prevalência de anticorpos anti-VHE e infeção VHE em dadores de sangue da R.A.M. Os achados desta investigação, nomeadamente a seroprevalência de VHE será comparada com os valores relatados noutros países desenvolvidos.

2. Estado de arte

2.1 Vírus da Hepatite E

2.1.1 Biologia e evolução do vírus

De acordo com a classificação atual do International Committee on Taxonomy of Virus (ICTV), o vírus da hepatite E é classificado como pertencente à espécie *Orthohepevirus A*, ao do género *Orthohepevirus* e à família *Hepeviridae*¹⁶. A família *Hepeviridae* inclui pequenos vírus de genoma ARN de polaridade positiva, não-envelopados e de transmissão entérica, sendo dividida em 2 géneros e incluindo 5 espécies ao todo. O género *Piscihepevirus*, cujos membros infetam trutas, moluscos e outros peixes e o género *Orthohepevirus*, cujos membros infetam mamíferos e aves¹⁶. Os vírus E são partículas esféricas icosaédricas, sem envelope, com um diâmetro de aproximadamente 27- 34nm¹⁷ (Figura 2.1).

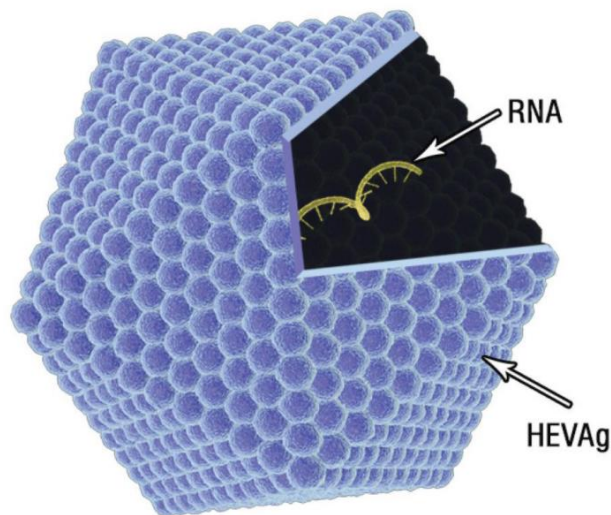


Figura 2.1- Representação esquemática da estrutura da partícula do vírus da hepatite E. Fonte: Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais- Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais Brasília - DF 2018.

O vírus é composto por uma partícula icosaédrica que contém um genoma ARN de cadeia simples, polaridade positiva de 7,2 kb com 3 regiões codificantes¹⁸ (Figura 2.2). A ORF1 codifica as sete proteínas não estruturais e está envolvida na replicação viral e no processamento de proteínas virais, incluindo a codificação de uma ARN helicase, uma ARN polimerase dependente do ARN (RpRd), uma metiltransferase, uma cisteína protease e uma guanilil protease. A ORF2 codifica as proteínas do capsídeo viral

(pORF2) e contém epítomos G importantes, que podem induzir a produção de anticorpos neutralizantes. A ORF3 se sobrepõe às duas outras ORF e codifica uma fosfoproteína (pORF3), que é expressa intracelularmente e é capaz de se ligar ao citoesqueleto das células hepáticas, servindo como uma âncora à qual a pORF2 e o ARN podem se ligar para iniciar o processo de estruturação do nucleocapsídeo viral^{17,18}.

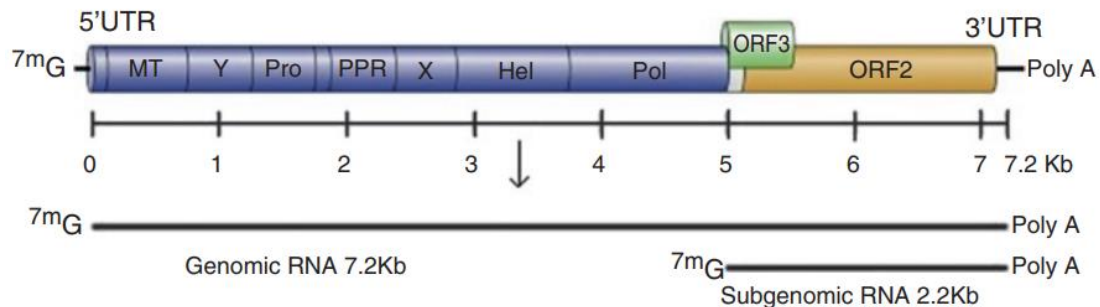


Figura 2.2- Estrutura genômica do vírus da hepatite E dividido por ORFs: ORF1 em Azul, ORF2 em Amarelo e ORF3 em Verde. Domínios da ORF1: MT- metiltransferase; domínio Y; cisteína- protease (Pro); região hipervariável rica em prolina (PPR); domínio X; RNA-helicase (Hel); RNA- polimerase RNA- dependente (Pol). (Adaptado de: KAMAR et al., 2014).

Os *Orthopevirus A* apresentam 8 genótipos ao todo (VHE1 a VHE8), sendo que 4 deles são descritos por infectar humanos, VHE1, VHE2, VHE3 e VHE4 (Genótipos 1, 2, 3 e 4 do VHE)¹⁶⁻¹⁸.

Quatro genótipos principais do VHE, representando um único serotipo, foram identificados em humanos e animais, incluindo suínos domésticos, javalis selvagens, veados, animais de caça, moluscos, peixes de águas contaminadas e roedores¹⁸.

As rotas de transmissão e distribuição geográfica de VHE estão tipicamente estratificadas por genótipos¹⁹.

A caracterização molecular de várias estirpes do VHE que circulam entre humanos e animais levou ao reconhecimento de quatro genótipos principais. O genótipo 1 (VHE 1) e o genótipo 2 (VHE 2) infectam apenas humanos e são endêmicas em áreas onde a transmissão fecal-oral ocorre via contaminação de água, levando a surtos e casos esporádicos. O genótipo 1, que ocorre principalmente na Ásia, e o genótipo 2 que ocorre em África e no México, estão limitados a humanos e transmitem-se através de água contaminada nos países em desenvolvimento²⁰.

Por outro lado, o genótipo 3 (VHE 3) e o genótipo 4 (VHE 4) são transmitidos zoonoticamente em países desenvolvidos, como Japão, EUA, América do Norte e Nova

Zelândia e estão na origem da grande maioria de infecções em vários países europeus^{20,21,22}.

A infecção por VHE 3 e VHE 4 ocorre em humanos e mamíferos selvagens e domésticos, tais como porcos, roedores, gado, coelhos e veados. O VHE 3 é prevalente em todo o mundo, enquanto VHE 4 é prevalente principalmente na Ásia. Ambos são transmitidos pelo contato com animais infetados e pelo consumo de marisco ou de carne crua ou mal cozinhada, contaminados.^{21,22}

A infecção pelo VHE genótipo 3 é geralmente assintomática ou leve e autolimitada, sem sequelas crônicas¹⁸.

Os genótipos 1, 3 e 4 do VHE são endêmicos da China^{19,20}. A Hepatite E aguda é mais comum do que a Hepatite A na China, França, Reino Unido e Japão¹⁹⁻²².

Da mesma forma, o genótipo 5 (VHE 5) e o genótipo 6 (VHE 6) são novos genótipos identificados em javalis no Japão^{20,22}. O VHE 7, um genótipo VHE recém-descoberto, infeta principalmente dromedários e camelos e, foi identificado nos Emirados Árabes Unidos muito recentemente¹⁹⁻²². De acordo com o Center Disease Control (CDC), já existiram epidemias de VHE na Ásia, Médio Oriente, África e América Central.

Da mesma forma, um novo genótipo VHE foi identificado em camelos bacitrinos na Ásia e a análise da sequência do genoma revelou um novo genótipo denominado por VHE-8¹⁹⁻²².

2.1.2 Transmissão do VHE

O modo principal de transmissão do VHE é a via fecal-oral através de água potável contaminada, embora tenha sido reportada a transmissão por via alimentar pelo consumo de alimentos contaminados e a transmissão zoonótica em consequência do contato com suínos e animais domésticos ou selvagens infetados^{9,12,18,20,22}.

Além disso, o VHE pode ser transmitido através de transmissão vertical e por transfusão sanguínea⁹⁻²² (Figura 2.3).

Consequentemente, devido à possibilidade da infecção ser assintomática, surge a preocupação com os dadores de sangue assintomáticos, aparentemente saudáveis e com valores normais das provas de função hepática.

Assim sendo, o VHE representa um novo risco para a segurança transfusional, especialmente em recetores de alto risco, como os imunocomprometidos, com doença hepática, grávidas e politransfundidos^{9-14,20,23,24}.

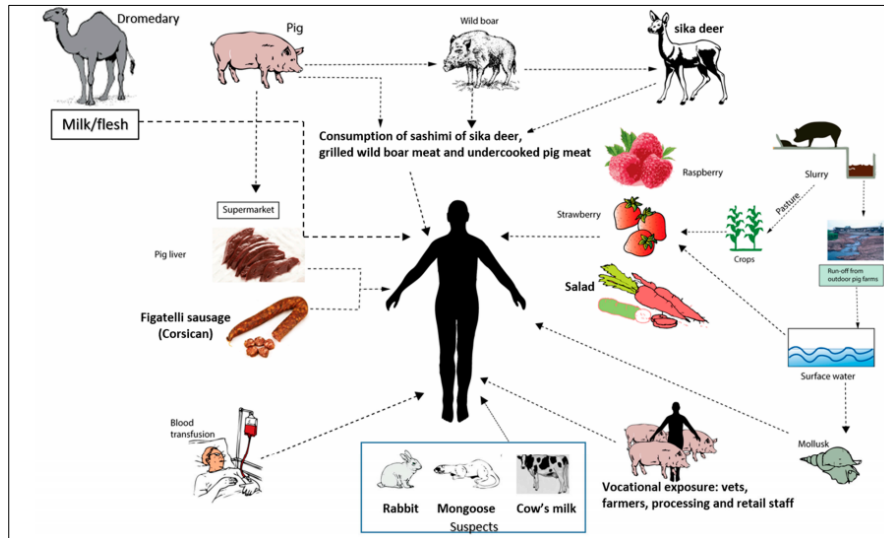


Figura 2.3 - Fontes de transmissão do VHE em países desenvolvidos. Fonte: Khuroo MS, Khuroo NS. Transmissão do vírus da hepatite E em países em desenvolvimento. *Vírus*. 2016; 8(9):253. <https://doi.org/10.3390/v8090253>.

2.1.3 Sintomatologia

A infecção pelo VHE causa normalmente doença ligeira ou subclínica e auto limitativa que dura entre 4 a 6 semanas^{17,18,20,25}. Os sintomas são muito semelhantes aos de outras formas de hepatite, particularmente a Hepatite A, com fadiga, icterícia, febre, mal-estar, náuseas, vômitos, anorexia e dores abdominais. Os doentes apresentam frequentemente níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT/TGP) e podem apresentar icterícia^{17,18,25}.

As infeções pelo VHE podem ocasionalmente ser mais graves e resultar em falência hepática fulminante, particularmente nas grávidas, em que a taxa de mortalidade pode chegar aos 10% a 25%, em bebés e crianças com idade inferior a 2 anos, em indivíduos com doença hepática subjacente (por exemplo, cirrose) e em pessoas imunocomprometidas^{17,18,22,25}.

A evolução coincide com uma resposta imune típica de produção de anticorpos IgM que precede o aparecimento de anticorpos do tipo IgG mais duráveis. O curso da doença do VHE geralmente é autolimitado; no entanto, os indivíduos imunocomprometidos podem desenvolver infeções crónicas persistentes aumentando o risco de complicações hepáticas graves (Figura 2.4). Além disso, a gravidez pode representar riscos únicos quando coincidem com infeção por VHE, incluindo taxas mais altas de partos prematuros, nados-mortos e mortalidade^{17,18,22,25}.

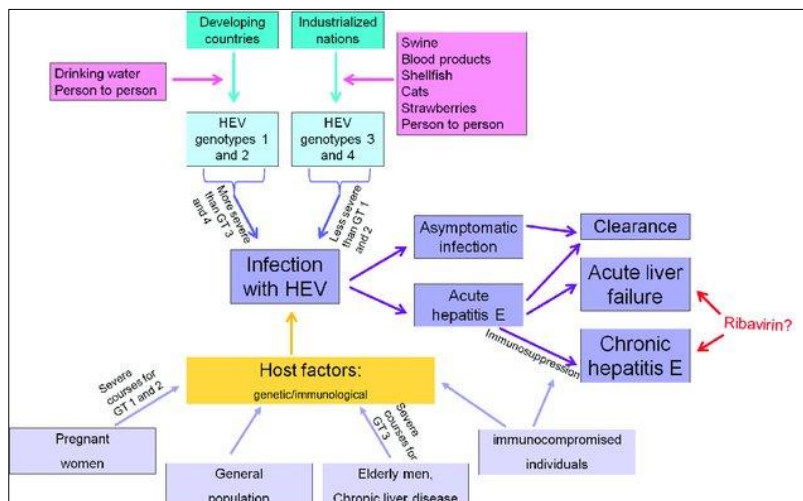


Figura 2.4- Possível evolução da infecção por VHE de acordo com o genótipo. Fonte: Hartl J, Wehmeyer MH, Pischke S. Acute Hepatitis E: Two Sides of the Same Coin. Viruses. 2016 Nov 3;8(11):299. doi: 10.3390/v8110299. PMID: 27827877; PMCID: PMC5127013.

Anualmente, a infecção pelo VHE causa mais de 3 milhões de casos sintomáticos de Hepatite E aguda no mundo inteiro, com um resultado de aproximadamente 70 000 mortes anuais. A taxa de mortalidade global varia entre 0,2% e 4,0%²⁵. A maioria das mortes por infecção pelo genótipo 3 (VHE3) resulta em falência hepática aguda ou subaguda em pacientes com doença hepática pré-existente, como doença hepática relacionada com o álcool^{17,18,25}.

O VHE3 causa infecção crônica, incluindo até 60% de indivíduos imunocomprometidos infectados, dos quais cerca de 10% desenvolvem cirrose^{17,18,25}. Define-se infecção crônica quando o ARN do VHE persiste no soro ou nas fezes durante 6 meses ou mais. A maioria dos casos ocorre em recetores de transplantes de órgãos sólidos e em indivíduos com distúrbios hematológicos que recebem transfusões de componentes sanguíneos e que fazem quimioterapia, assim como em alguns indivíduos imunocomprometidos^{10-15,20-24}.

A infecção por VHE foi também associada a síndromes neurológicas, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, mielite transversa aguda, meningoencefalite aguda, ataxia e encefalite; os sintomas neurológicos resolvem-se normalmente em pacientes que eliminam o vírus^{17,18,25}. Glomerulonefrite membranoproliferativa e membranosa, pancreatite aguda e trombocitopenia grave foram reportadas durante a infecção aguda por VHE^{18,25,26}. A terapia com ribavirina mostrou ser um tratamento eficaz para a infecção aguda grave pelo VHE3, e os recetores de transplantes com infecção crônica pelo VHE são tratados normalmente com uma redução da imunossupressão (especialmente fármacos com células T alvo), interferon- α e ribavirina^{10-12,14}.

2.2 Diagnóstico laboratorial de infecção por VHE

O VHE pode ser diagnosticado diretamente pela detecção de ácidos nucleicos ou indiretamente pela detecção de anticorpos contra o VHE. O diagnóstico inicial é comumente feito indiretamente com técnicas sorológicas.

Após um período de incubação de duas a seis semanas, a resposta imunológica ao VHE segue o padrão usual de uma resposta inicial do tipo IgM de curta duração, seguida pela produção de anticorpos IgG mais duradouros. Embora os quatro genótipos de VHE sejam reconhecidos, eles provocam respostas de anticorpos muito semelhantes e parecem representar um único serótipo^{17,18,21}.

O diagnóstico de hepatite E aguda geralmente depende da detecção de anticorpos IgM e de anticorpos IgG específicos dirigidos contra uma gama de antígenos virais recombinantes por enzima, imunoenaios ou *kits* imunocromatográficos rápidos^{17,18,21}. A confirmação de casos agudos realiza-se através de técnicas moleculares.

Ensaio serológicos, incluindo os que detetam IgM e IgG anti VHE foram desenvolvidos para o diagnóstico de infecção por VHE e para estudo epidemiológico.

Existem evidências que referem que os imunoenaios enzimáticos disponíveis no mercado usam diferentes antígenos e diferem substancialmente na eficácia e precisão^{21,29-32}. Essa variabilidade também pode ser responsável pela diferente estimativa de seroprevalência de VHE em algumas populações, refletindo uma grande variabilidade de resultados, nomeadamente na população de doadores.

A detecção do ARN do VHE em amostras é um importante método para o diagnóstico, confirmação e monitorização das infecções. Atualmente, a detecção de ácidos nucleicos virais fornece uma abordagem altamente sensível e específica para diagnosticar a infecção por VHE. Os ensaios de ácidos nucleicos também podem ser usados para triagem de dádivas sanguíneas.

No entanto, uma investigação recente sobre ensaios baseados em ácidos nucleicos destacou a variabilidade na precisão desses métodos entre diferentes laboratórios³³. Este estudo fez parte das investigações iniciais para o estabelecimento de um padrão internacional de orientações da OMS³⁴ como forma de estabelecer o teste de diagnóstico.

2.3 Prevalência serológica global nos doadores de sangue

Embora o VHE não seja rastreado rotineiramente em doadores na maioria dos países, a literatura refere a existência de muitos estudos prospetivos que foram conduzidos procurando marcadores de infecção por VHE em amostras de soro de potenciais doadores de sangue, para avaliar o risco local de infecção transmitida por transfusão do VHE⁹⁻¹⁵.

Em termos gerais, as taxas de prevalência de Anti-IgG VHE entre doadores de sangue na Europa varia de 4,7% para 52,5%, na Austrália 6,0%, na Ásia central de 14,3% a 21,48% e nos EUA 16,0%²¹⁻²⁴.

As taxas de vários marcadores positivos de infecção por VHE, nomeadamente anticorpos IgG, está resumida na Tabela 2.1, de acordo com as referências da literatura, respetivamente. Estes definem três níveis de prevalência: baixo (IgG anti VHE <10%), médio (IgG anti VHE: 10 – 20%) e alto (IgG anti VHE > 20%).

Artigos de revisão evidenciam coletivamente as distribuições geográficas para os genótipos de transmissão de infecção do VHE: o genótipo 1 foi encontrado apenas na Ásia e no Norte da África; o genótipo 2 foi descrito apenas no México e na África do Sul; o genótipo 3 existe em quase todo o mundo, na América do Norte e do Sul, Europa e Ásia; enquanto o genótipo 4 foi relatado apenas para doadores na Ásia²⁰⁻²⁵.

Relativamente à prevalência do VHE, esta aumenta com a idade, sendo provável que reflita a exposição cumulativa ao longo da vida, não existindo nenhuma diferença significativa relativamente ao sexo²¹⁻²³. A prevalência IgG VHE tem uma grande variabilidade entre países, com variações significativas entre regiões do mesmo país, tendo em conta as diferenças culturais.

Existem diferenças significativas de prevalência de VHE na população de doadores entre os estudos, principalmente devido ao tipo de ensaio realizado, localização geográfica e tipo de estudo.

Tabela 2.1- Prevalência de Anti-IgG VHE positivo em alguns países do mundo.

Prevalência baixa ou média	%	Prevalência alta	%
Inglaterra ^{13,36}	12	Holanda ⁵⁰	20.9-31.0
Escócia ³⁷	4.7	France ^{51,52}	52.5-56
Irlanda ³⁸	5.3	Alemanha ⁵³	29.5
Servia ³⁹	15	Polónia ⁵⁴	43.5
Suiça ⁴⁰	4.9	China ⁵⁵	29.2
Áustria ⁴¹	13.5		
Espanha ^{42,43}	8.7-19.9		
EUA ⁴⁴	10.7-12.3		
Austrália ⁴⁵	6.0		
Nova Zelândia ⁴⁶	4.0-9.7		
Fiji ⁴⁷	2.0		
Arábia saudita ⁴⁸	18.7		
Índia ⁴⁹	17.7		

2.3.1 Estudos de prevalência VHE em Portugal

Os estudos sobre a seroprevalência de VHE entre a população portuguesa são limitados, assim como as evidências recentes publicadas sobre a virémia por VHE em doadores de sangue em Portugal.

Na Europa, a prevalência de IgG VHE, um marcador de exposição prévia ao VHE, na população em geral varia amplamente, de 1,9% a 52,5%. Essa diferença acentuada foi atribuída às variações de sensibilidade e / ou especificidade dos ensaios de IgG VHE usados, bem como às diferentes populações estudadas.

Em Portugal existem poucos estudos geograficamente focados sobre VHE em humanos e muitos foram realizados antes do reconhecimento do genótipo 3. Esses estudos mostraram uma variação substancial na prevalência de VHE (2,1% a 29%)⁵⁶⁻⁶³, que não só pode ser atribuída à diferente sensibilidade / especificidade dos ensaios de IgG VHE usados, mas também à região e população estudada, que incluiu nos estudos uma amostragem de doadores de sangue saudáveis e pacientes com hepatite viral crónica. Os estudos estão descritos na Tabela 2.2.

Importa também realçar que a prevalência de anticorpos VHE em Portugal é relativamente elevada quando comparada com o baixo índice de doença clínica.

Assim, é de supor que existem infeções subclínicas pelo vírus da Hepatite E, subdiagnósticos, reação cruzada com outros agentes ou até testes falsos positivos⁶⁴.

Em 1994 num estudo com 360 amostras foi obtida uma prevalência de 29%⁵⁶.

Num trabalho publicado em 1997, com 1473 amostras de doadores de sangue da região Norte do país, foi encontrada uma prevalência de 2,5% para o vírus da hepatite E⁵⁷.

Em 2007 realizou-se um estudo com 237 indivíduos em que 4.2% destes apresentaram seropositividade para VHE, não havendo fatores de risco epidemiológicos ou história de viagens na maior parte dos casos (3.4%)⁶⁰. Apesar de Portugal ser considerado como não endémico para o VHE, perante estes achados que estão igualmente de acordo com os resultados encontrados em toda a Europa, levantou-se a questão da necessidade e importância de realizar o despiste de VHE em doadores de sangue.

Por sua vez, em 2016, também numa população de doadores voluntários do Norte de Portugal, o estudo de 100 amostras num período de dois meses obteve uma prevalência de 17.4% para o VHE. Lamentavelmente, o referido estudo foi interrompido, pelo que não foi realizada a sua publicação oficial.

Tabela 2.2- Resumo dos resultados de estudos de VHE realizados em Portugal.

ÁREA	Nº AMOSTRA	PREVALÊNCIA	FONTE
Lisboa	360	29%	Marinho et al. 1994 ⁵⁶
Norte Portugal	1473 dadores	2.5 %	Queirós et al. 1997 ⁵⁷
Porto	153	6.8 %	Macedo et al. 1998 ⁵⁸
Norte Portugal	681 (dadores)	2.1 %	Lecour et al 1999 ⁵⁹
Lisboa	237 (85 dadores)	4.2 %	Folgado alberto et al 2007 ⁶⁰
Lisboa	95	3.2 %	Folgado alberto et al 2011 ⁶¹
Portugal	297	20.2 %	Manita Ferreira et al 2013 ⁶²
Portugal	1656	16.3 %	Nascimento et al 2017 ⁶³

Desde 2017 que Portugal faz parte do projeto HEPeCONTROL: Hepatites e Epidemiologia, segurança e controle do vírus, financiado pelo programa de iniciativas de saúde pública no âmbito do Espaço Económico Europeu (EEE). Este projeto estabeleceu um protocolo de estudo com o objetivo de abordar a seroprevalência de VHE na população em geral, correlacionar com o risco ocupacional, e ainda avaliar a infecção silenciosa por VHE em dadores e calcular o potencial risco de contaminação de VHE em produtos farmacêuticos de origem animal.

Na amostra representativa da população portuguesa com um total de 1656 indivíduos distribuídos por localização geográfica (todos os 20 distritos em Portugal) e idade (variando de 0 a 99 anos), analisados entre julho de 2015 e fevereiro de 2016, foi encontrada uma seroprevalência global de VHE IgG de 16%, com a seropositividade aumentando significativamente com a idade ($p < 0,05$).

Note-se que o estudo foi desenhado tendo em conta a representatividade do país (território nacional), garantindo a proporcionalidade nas regiões e seguindo a proporção relativamente à distribuição por sexo e idade.

As normas em vigor emitidas pelo Conselho da Europa para a preparação, utilização e controlo de qualidade dos componentes sanguíneos não mencionam a pesquisa sistemática do anti-VHE, no entanto, considera importante a sua vigilância epidemiológica tanto do ponto de vista transfusional, como possível indicador de desenvolvimento higiénico-sanitário de uma população.

No mesmo estudo foram incluídas amostras de dadores de sangue ($n = 2.115$) de um serviço de transfusão de sangue português colhidas entre julho de 2015 e janeiro de 2016 e testadas individualmente para anticorpos IgM VHE e ARN VHE. Entre o total de amostras de plasma, sete (0,3%) foram positivas para IgM VHE, mas o ARN não foi detetado nessa amostra de dadores.

Este estudo na população de dadores tem a lacuna de não ter realizado a pesquisa de IgG VHE logo, não pode ser estabelecida qualquer correlação relativamente à seroprevalência global encontrada na população portuguesa.

O projeto HEPeCONTROL deu uma imagem temporal da infeção por VHE na população portuguesa em geral e uma imagem incompleta nos dadores de sangue que, neste momento é necessária para uma decisão das autoridades competentes sobre a implementação de uma estratégia nacional de prevenção de VHE no futuro¹²⁻¹⁵.

Tornou-se assim pertinente realizar um estudo que contribuísse para o conhecimento da situação epidemiológica atual dos dadores de sangue na Região Autónoma da Madeira, bem como, para a eventual introdução de medidas adequadas à prevenção do VHE se necessário na população de dadores.

2.4 Infeção transmitida por transfusão (ITT-VHE)

Em 2004 foi relatado o primeiro caso de infeção transmitida por transfusão (ITT-VHE) no Japão.

Desde o primeiro ITT-VHE relatado, mais casos foram identificados sucessivamente no Japão^{65,66}, França^{51,52,67-70}, Reino Unido^{13,36-38,71,72}, Alemanha^{53,73}, Espanha^{42,43,74}, China⁵⁵, Arábia Saudita⁴⁸, Irlanda³⁸, Holanda⁵⁰, Nova Zelândia⁴⁶. Em todos esses casos, a sequência genómica do VHE do dador de sangue e do recetor eram idênticas, confirmando assim que a origem da infeção VHE era do dador de sangue e tinha sido transmitida ao recetor da transfusão²³.

Os artigos de revisão e de metanálise demonstram uma taxa mais alta de IgG VHE em doentes que receberam múltiplas transfusões *versus* o grupo de controlo saudável, fator este indicativo de que as transfusões de componentes sanguíneos, especialmente as transfusões múltiplas, podem ser uma via de transmissão VHE.

As ITT-VHE são tipicamente assintomáticas, semelhantes à maioria dos casos de infeções por VHE que ocorrem em países desenvolvidos, e como tal tem sido historicamente negligenciado⁷².

No entanto, doentes imunocomprometidos, especialmente os transplantados, correm o risco acrescido de desenvolver infeções crónicas, que podem progredir para cirrose e insuficiência hepática, provocando um aumento da mortalidade. Devido à tendência do aumento da prevalência serológica de VHE na população em geral, e o fato de que a ITT-VHE pode implicar sérias consequências clínicas nos doentes com maior necessidade transfusional, a triagem para ITT-VHE nas dádivas sanguíneas tem vindo a ganhar algum destaque como uma potencial preocupação de saúde pública a nível mundial.

O número de ITT-VHE notificadas até agora tem sido muito baixo, provavelmente devido à subnotificação e ao subdiagnóstico, principalmente devido às infecções assintomáticas nos recetores de transfusão.

No entanto, nem todos os recetores de transfusão que receberam sangue com VHE positivo são infetados^{14,72,76}. A infecciosidade dos componentes contaminados por VHE para transfusão foi de 50% num estudo e parece depender da carga viral^{14,76}. A transmissão do VHE depende não apenas da carga do vírus, mas também do componente sanguíneo administrado e da presença de anticorpos na preparação^{12,14}. No geral, nos componentes sanguíneos contendo anticorpos a probabilidade de transmissão é menor, assim como nos componentes sanguíneos com volume plasmático residual⁷⁰.

Tendo em conta que, a aparente elevada seroprevalência de VHE em dadores de sangue levantou uma preocupação potencial na segurança transfusional, a taxa de seropositividade para o VHE em dadores não fornece uma estimativa para as dádivas com virémia, sendo que essas sim têm maior probabilidade de causar ITT-VHE.

2.5 Estratégias de Rastreio VHE em dadores

A triagem do VHE entre dadores de sangue está atualmente reconhecida como sendo o único meio eficaz para prevenir ITT-VHE. Isso ocorre porque a avaliação dos fatores de risco entre os dadores de sangue antes da dádiva não é eficaz para VHE, uma vez que todos os dadores podem ter fatores de riscos associado aos hábitos alimentares^{17,18,25} e, as técnicas de inativação de vírus nos componentes sanguíneos mostraram-se ineficazes para o VHE⁷⁰.

Em países como a Irlanda, Reino Unido, França, Holanda, Alemanha, Espanha, Áustria, Luxemburgo, Suíça e o Japão foram implementados todos os protocolos de triagem para lidar com a ITT-VHE, com vários outros países seguindo este exemplo¹¹.

No entanto, permanece uma ampla gama de pontos de vista sobre a necessidade de programas de triagem de dadores de VHE implementados pelas instituições universais, dada a panóplia de fatores que afetam a estratégia de triagem, como a prevalência de VHE na região, o custo-benefício de rastreio e a disponibilidade de recursos de saúde. Daí a importância da realização de estudos de prevalência de VHE nas regiões / países de forma a poder avaliar por regiões a relação custo-benefício nos seus respetivos serviços de sangue.

Em 2014 Dreier et al considerou urgente criar um sistema de deteção de ARN de VHE em doações de sangue uma vez que esta é uma via de transmissão do vírus que pode afetar os doentes imunocomprometidos levando a uma infeção crónica para a qual falta uma terapêutica eficiente⁹⁻¹³.

O risco de transmissão através de produtos sanguíneos é relevante, tendo sido verificado que a transmissão ocorre em 1 por cada 5000 transfusões e, quando o componente transfundido é portador do VHE, o risco de transmissão é de 42%. Este risco é significativo, nomeadamente para doentes imunocomprometidos que recebem múltiplas transfusões^{9-13,20-26}.

Apesar do número de casos reportados ser pequeno, o potencial iatrogénico de transmissão de vírus através de transfusões deve ser tido em conta^{23,24}. Um estudo realizado na Alemanha concluiu que é benéfico rastrear para o VHE produtos sanguíneos cujos recetores são doentes imunossuprimidos²⁰⁻²⁸.

2.5.1 Triagem VHE Universal vs. Seletiva

Existem duas alternativas para o rastreio de VHE nas dádivas sanguíneas que podem ser amplamente classificadas em dois tipos: triagem universal de todos os doadores de sangue (usado na Irlanda, Reino Unido, Alemanha, Holanda, Japão) e triagem seletiva (usado na França, Áustria, em certas regiões de Espanha e Luxemburgo)^{11-15,23,24}.

A triagem seletiva refere-se à realização de testes para rastreio de VHE a dádivas sanguíneas apenas para indivíduos considerados de alto risco de desenvolver complicações de ITT-VHE. Embora esta possa parecer mais económica do que a implementação de uma triagem universal, por sugerir uma testagem mais limitada, na prática pode ser mais difícil a sua implementação de forma eficaz. A primeira problemática é a definição de "alto risco" para infeção por VHE, dada a falta de um padrão de definição para o que constitui "alto risco". Convencionalmente, foram considerados de alto risco aqueles que estavam imunocomprometidos (transplantados, pacientes com HIV, oncológicos, etc.) além de grávidas e idosos. Contudo, há algum debate sobre a inclusão de pacientes com artrite reumatóide e outras doenças reumatóides que recebem fármacos imunossupressores também.

Em segundo lugar, as transfusões de componentes sanguíneos são frequentes em situações de emergência e nesses casos torna-se difícil definir se o doente cumpre com os critérios de alto risco convencionalmente definidos, sendo quase impossível gerir um inventário de componentes sanguíneos com triagem VHE e sem triagem VHE. Depois, ainda há muito debate sobre se o rastreio de VHE será mesmo necessário para doentes imunocompetentes.

Embora a maioria destes doentes tenham TT-VHE tipicamente subclínicas, infeções agudas por VHE e complicações também já foram relatadas⁷⁷⁻⁷⁹.

Por fim, a triagem seletiva para o VHE das dádivas sanguíneas, provoca um aumento de logística e custos, nomeadamente em recursos humanos, recursos materiais para armazenamento e gestão de componentes sanguíneos, bem como o aumento do risco

de desperdício caso os componentes não sejam transfundidos até atingirem o seu prazo de validade.

2.6 Inativação patogénica de componentes sanguíneos

Para além das normativas legais que estabelecem o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e dos componentes sanguíneos, as respetivas exigências técnicas, os requisitos de rastreabilidade e notificação de reações e incidentes adversos graves, as normas e especificações relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue, com vista a assegurar um elevado nível de proteção da saúde pública e a segurança transfusional, adicionam-se também métodos de desleucocitação e irradiação e Tecnologias de Redução Patogénica (TRP) nos componentes sanguíneos (Figura 2.6).

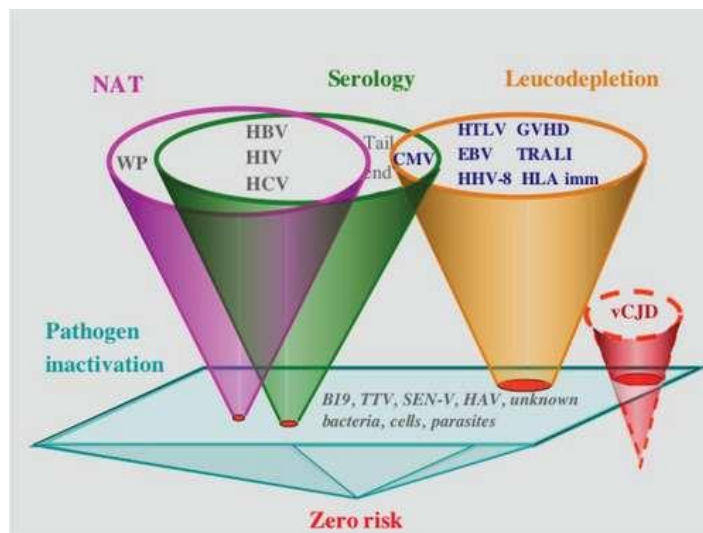


Figura 2.6- Impacto das medidas de segurança aplicadas para prevenir ITT. Fonte: Allain JP, Goodrich R.. 2017. A sobreposição entre cones indica a aplicação de métodos diferentes sobre os mesmos agentes. O plano horizontal de cor azul indica o impacto dos sistemas de redução patogénica, complementando com grande eficácia a inativação do material nucleico de células, vírus e bactérias residuais⁸³.

Com a desleucocitação dos componentes sanguíneos conseguiu-se uma redução da aloimunização, da transmissão de príões e de infeções por vírus intracelulares. A prática da irradiação dos componentes, prescrita para doentes de risco, como os imunocomprometidos, anula a proliferação dos linfócitos T residuais viáveis pós-desleucocitação, eliminando a possibilidade de reações adversas mortais no recetor, como a doença do enxerto contra o hospedeiro. As TRP estão atualmente disponíveis para o plasma e plaquetas. Estas tecnologias inativam também os linfócitos T, vírus,

bactérias, parasitas e reduzem a concentração de citocinas. Em Portugal foram adotados os métodos baseados nos psoralenos (amotosaleno) e na riboflavina⁸⁰⁻⁸².

Os processos de inativação patogénica são usados em vários países, e tem demonstrado eficácia em relação a um elevado número de microrganismos no entanto é necessária a obtenção de mais dados clínicos para confirmar a segurança e eficácia destes métodos.

Relativamente à inativação patogénica para o VHE, existem estudos que evidenciam que todos os tipos de componentes sanguíneos, incluindo o plasma tratado com solvente e detergente (SD), amotosoleno, iluminação ultravioleta e inclusive o método Intercept estão implicados na transmissão de VHE^{12,70,84,85}. Atualmente a Farmacopeia Europeia exige a triagem do ARN do VHE dos *pools* de plasma para a produção de plasma SD⁷⁵.

A *pool* de plasma, realizada durante a produção de plasma tratado com solvente / detergente para transfusão, aumenta o risco de hepatite E transmitida por transfusão, apesar da redução do nível viral associada à *pool* e do suposto efeito protetor da baixa concentração de IgG VHE fornecida por doadores que resolveram a sua infeção. Essa hepatite E transmitida por transfusão pode não ser diagnosticada. A realização de teste para VHE de transfusão de plasma tratado com solvente / detergente em regiões para as quais o VHE é endémico e agora é obrigatório de acordo com a Farmacopeia Europeia⁷⁶. Os estudos destacam para os riscos infecciosos associados à *pool* de sangue quando um agente infeccioso passa despercebido e é resistente a uma tecnologia de redução patogénica aplicada^{12,70,84,85}.

Em conclusão, a tecnologia de transfusão de plasma tratada com solvente / detergente não previne a hepatite E transmitida por transfusão, assim como os processos de inativação patogénica, tal como seria exetável para vírus sem envelope como VHE, o vírus da hepatite A e o parvovírus B^{19,86}.

2.7 Hemovigilância

A hemovigilância consiste num conjunto de procedimentos que abrange toda a cadeia de transfusão, desde a dádiva e processamento do sangue até ao momento da transfusão e respetivo seguimento. Inclui a monitorização, notificação e análise dos efeitos adversos relacionados com as dádivas, processamento e transfusão do sangue e a tomada de medidas para evitar a sua ocorrência. Como tal, a hemovigilância deve ser integrada em todos os passos da cadeia de transfusão e em todas as organizações responsáveis por uma parte dessa cadeia⁸⁷.

A 30 de Setembro de 2005, foi publicada a Diretiva Europeia 2005/61/CE que regula, a nível dos estados membros da União Europeia, a Hemovigilância - que define os

requisitos de rastreabilidade das unidades de sangue e componentes, bem como a notificação dos incidentes e reações adversas graves que tenham ocorrido.

A UE considera a Hemovigilância como um sistema organizado para observar, registrar, analisar e reportar irregularidades que ocorram na cadeia transfusional. Tem também a missão de utilizar os conhecimentos e a experiência adquiridos para corrigir erros e evitar a sua repetição, contribuindo deste modo para a melhoria do Sistema de Qualidade Transfusional⁸⁰.

Em Portugal, o IPST iniciou desenvolvimentos na área da hemovigilância tendo a iniciativa da criação do Sistema Português de Hemovigilância (SPHv), em cooperação com outras instituições, tendo ficado completa a estrutura básica de notificação em 2009. Os serviços de notificação dispõem de relatores institucionais, normalmente os responsáveis dos Serviços de Medicina Transfusional (SMT) dos hospitais, que reportam ao SPHv as notificações sobre reações ou incidentes relacionados com a transfusão. No final de cada ano civil as informações são compiladas num relatório que é publicado e divulgado pela comunidade da medicina transfusional.

Este relatório expõe os dados recolhidos ao longo do ano, compara a sua evolução e emite recomendações. Posteriormente são enviadas à autoridade nacional competente, que atualmente é a DGS, todos os dados notificáveis segundo a Diretiva 2005/61/EC, que são posteriormente enviados à Comissão Europeia (CE).

Uma das medidas de hemovigilância implementadas, de forma a realizar uma avaliação uniforme a todos os dadores, consiste na entrega de um questionário padronizado que incorpora critérios de seleção, garantindo que as mesmas informações sejam recolhidas sistematicamente sobre cada dador em cada ocasião de dádiva.

Deverão ser questionadas e registadas todas as situações de risco relacionáveis. De forma geral, os dadores devem ser adiados após qualquer infeção e até que estejam totalmente recuperados. Se um indivíduo tiver contato com uma doença infecciosa não deve realizar a dádiva mesmo que tenha conhecimento que é imune^{1,88}.

O questionário preenchido é, posteriormente, revisto numa entrevista confidencial com um profissional qualificado de saúde que coloca questões relevantes e avalia as condições do dador, de forma a facilitar a decisão sobre a sua aceitação ou adiamento. A abordagem que permite uma maior redução do risco infeccioso transfusional é a complementaridade entre dadores informados e conscientes do risco, e a realização da entrevista clínica.

A avaliação do adiamento do dador visa excluir dádivas de indivíduos em risco de infeção transmissível por transfusão, particularmente daqueles com infeção adquirida recentemente. Todos estes procedimentos aplicados para selecionar e rastrear dadores são rigorosos e altamente controlados^{89,90,91}.

Apesar do risco de transmissão de infeções por transfusão de sangue ou componentes ser atualmente baixo, é dependente da implementação contínua de estratégias de prevenção como a seleção dos dadores, a realização de testes laboratoriais de rastreio e a utilização de técnicas de inativação dos agentes patogénicos.

3. Objetivos e Questão de Investigação

3.1 Questão da investigação

Tendo em conta que em Portugal não existe obrigatoriedade legal para a triagem de VHE em dadores de sangue, quantos dadores estão infetados com VHE na R.A.M?

3.2 Objetivos

- **Objetivo geral**

Determinar a prevalência de Anticorpos contra a Hepatite E através da deteção serológica e pesquisa de ácidos nucleicos, utilizando amostras de sangue total colhidas a dadores de sangue da Região Autónoma da Madeira, num período de três meses, de forma a avaliar o enquadramento dos resultados obtidos no padrão epidemiológico atual.

- **Objetivos específicos:**

- ✓ Identificar os dadores de sangue com anticorpos positivos para VHE de modo a poder reduzir o risco de infeções transmitidas por transfusão.
- ✓ Avaliar epidemiologicamente os dadores com anticorpos para VHE positivos e relacionar com os dados obtidos no questionário construído para o efeito.
- ✓ Avaliar os resultados obtidos, nomeadamente a seroprevalência de VHE e comparar com os valores relatados noutros países desenvolvidos correlacionando as variáveis de estudo.
- ✓ Controlar e monitorizar o Vírus da Hepatite E como doença emergente.
- ✓ Contribuir para a avaliação epidemiológica de uma população de dadores.
- ✓ Contribuir para a reavaliação do processo de realização de análises às dádivas de sangue.
- ✓ Avaliar a possibilidade de implementação da pesquisa do Vírus da hepatite E como teste de rastreio numa população de dadores após a sua avaliação epidemiológica.

4. Metodologia

4.1 Desenho, método e local do estudo

Realizou-se um estudo observacional descritivo numa amostra não probabilística de 150 dadores benévolos de sangue selecionados para colheita de dádiva de sangue com participação voluntária no presente estudo.

O estudo realizou-se no Serviço de Sangue e Medicina Transfusional (SSMT) do Hospital Dr. Nélio Mendonça do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM) - Funchal, no período compreendido entre março e maio de 2021 e dependendo das condições em termos de logística para a sua realização.

O estudo abrangeu um período de três meses tendo em conta que o dador benévolo de sangue pode dar sangue de três em três meses caso seja do sexo masculino e de quatro em quatro meses no caso das mulheres. Logo, descartou-se a repetição de análises de VHE em dádivas do mesmo dador.

4.2 População, amostragem e critérios de seleção

A população do estudo foi constituída por dadores que se dirigiram ao Serviço de Sangue e Medicina Transfusional do Hospital Dr. Nélio Mendonça-SESARAM, E.P.E- Funchal, considerados aptos para a dádiva sanguínea e que realizaram a dádiva de sangue no período de março a maio de 2021.

A amostragem utilizada foi uma amostragem não probabilística, cujos critérios utilizados foram os seguintes:

- Critérios de inclusão: todas as dádivas aptas para colheita do sangue total, de acordo com os critérios de seleção de dadores de sangue em vigor^{88,90,91}.
- Critérios de exclusão: todas as dádivas não consideradas aptas após triagem médica.

A amostragem foi calculada através de um número médio de 10% da afluência de dadores num período de 3 meses.

4.3 Colheita de dados através de medidas subjetivas

Durante o processo de seleção dos dadores, na consulta médica, aos que estavam aptos para dádiva sanguínea, foi fornecida a informação sobre a existência do estudo da prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E e a possibilidade de poder participar no estudo.

Caso o dador quisesse participar, recebia o consentimento informado para o efeito (ver Apêndice 1), com informação acerca do estudo (ver Apêndice 2) e ainda um questionário epidemiológico para preencher (ver Apêndice 3).

O folheto informativo continha informações sobre o VHE, o objetivo e o local do estudo, como participar e os processos inerentes ao estudo, assim como as mais-valias e os contatos disponíveis para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O questionário epidemiológico foi elaborado de forma a poder associar eventuais fatores de risco aos resultados laboratoriais do estudo, e também para a caracterização sociodemográfica da amostra. As variáveis colhidas foram: idade; sexo; nível de escolaridade; área de residência: rural/ urbana; existência de criação de animais na residência; hábitos alimentares: consumo de carne de porco, vaca, caça, aves, mariscos, sushi, enchidos; vegetais crus; tipo de cozedura dos alimentos; frequência do consumo de bebidas alcoólicas e viagens ao exterior para zonas endémicas e existência de sintomatologia associada ao VHE.

O referido questionário foi submetido a um pré-teste, através da entrega de inquéritos numa amostra da população que não foi incluída no estudo, para testar a elegibilidade e possíveis dificuldades de preenchimento relativamente aos itens questionados. O grupo de respondentes foi selecionado de acordo com as características da amostra já definida. O questionário foi validado por especialistas na área de Imunohemoterapia do SSMT. Para fins de análise estatística, as faixas etárias foram classificadas nos seguintes grupos: 18 a 24 anos; 25 a 44 anos e de 45 a 65 anos, de acordo com os relatórios de atividade dos serviços de sangue e medicina transfusional, de modo que à *posteriori* fosse possível construir uma análise comparativa dos dados.

Após a obtenção do consentimento informado no ato da dádiva foi colhida uma amostra de sangue total em tubo seco com gel e uma amostra de sangue total com EDTA, que foram utilizadas para a pesquisa laboratorial de IgG VHE, IgM VHE e Teste de ácidos nucleicos (TAN) do VHE, realizadas no Laboratório de virologia e biologia molecular do SSMT.

4.4 Colheita, processamento e análise das amostras:

A recolha das amostras aos dadores selecionados foi realizada no ato da dádiva sanguínea, utilizando um tubo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), no qual foram recolhidos seis mL de sangue total, por forma a realizar o Teste de Ácido Nucleico (TAN) de VHE e um tubo com gel separador para obtenção de soro por forma a realizar os testes serológicos IgM e IgG VHE.

A colheita, transporte para o laboratório de virologia e biologia molecular do SSMT e processamento das amostras, foram realizados de acordo com os procedimentos operativos de trabalho em vigor na instituição e de acordo com as bulas dos reagentes para a realização dos testes, nomeadamente:

- ❖ Detecção serológica de anticorpos (Ac) VHE Imunoglobulina M (IgM) através de técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (E.L.I.S.A.) DIA.PRO Diagnostics⁹⁷.

Os resultados do teste são interpretados como a relação entre a DO450 nm da amostra e o valor de Corte (ou S/Co) de acordo com a seguinte S/Co Interpretação: <1.0 Negativo; 1.0 – 1.2 Ambíguo;> 1.2 Positivo, com especificidade de diagnóstico de $\geq 96\%$ e sensibilidade de diagnóstico de 98%.

O limite de detecção (LoD) para a maioria dos *kits* comerciais anti-VHE IgG está na faixa de 0,25-2,5 IU / ml.

- ❖ Detecção serológica de anticorpos Ac VHE Imunoglobulina (IgG) através de técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (E.L.I.S.A.) DIA.PRO Diagnostics⁹⁸.

Os resultados do teste são interpretados como a relação entre a DO de 450nm da amostra e o valor de Corte (ou S/Co) de acordo com a seguinte S/Co Interpretação: <0.9 Negativo; 0.9 - 1.1 Ambíguo;> 1.1 Positivo, com especificidade e sensibilidade de diagnóstico de 100%.

- ❖ Teste de Ácido Nucleico (T.A.N.) ARN VHE através da técnica de *Polymerase Chain Reaction Real Time* (PCR-RT). Cobas® HEV teste qualitativo para a triagem de VHE em dádivas sanguíneas⁹⁹.

As amostras foram processadas nos seguintes equipamentos: Personal LAB ADALTIS processador microELISA e Cobas® 6800/8800 Systems.

Todas as amostras foram processadas em duplicado e os resultados positivos foram novamente confirmados em duplicado.

4.5 Variáveis do estudo

Os fatores suscetíveis de influenciar a prevalência de anticorpos contra o VHE na amostra alvo do estudo, bem como as variáveis que lhe estão associadas são apresentadas na tabela 4.1.

Tabela 4.1- Variáveis alvo do estudo de VHE

VARIÁVEIS ALVO	
Caracterização sociodemográfica da população de dadores em estudo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade, sexo, escolaridade, local de residência, criação de animais.
Avaliação dos hábitos alimentares e viagens (Fontes de transmissão de VHE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo de carne de vaca, porco, caça, aves, mariscos, enchidos, sushi /peixe cru, vegetais crus, água da torneira/ água engarrafada. ▪ Tipo de cozedura dos alimentos; ▪ Consumo de bebidas alcoólicas ▪ Deslocações para fora do país; ▪ Existência de sintomatologia associada ao VHE
Resultados VHE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac IgM VHE ▪ Ac IgG VHE ▪ T.A.N. ARN VHE

Todos os dados relativos às variáveis em estudo foram registados em modelo próprio criado para o estudo (Apêndice 4).

4.6 Análise Estatística

Face ao enquadramento das variáveis, recorreu-se a dois tipos de análise estatística designadamente univariada e bivariada.

No que diz respeito à análise univariada, utilizou-se a estatística descritiva das variáveis em estudo para a caracterização sociodemográfica da população alvo e determinar a prevalência do VHE da população em estudo apoiada nas medidas de tendência central (Média, Moda, mediana), frequência e percentagem.

Na análise bivariada foram utilizados testes paramétricos (P) e testes não paramétricos (NP).

Nos testes de proporções foi usado o teste não paramétrico qui-quadrado e nas tabelas 2x2 foram usados os testes paramétricos qui-quadrado ou teste exato de Fisher, considerando o intervalo de confiança de 95% e o nível de significância de 5%.

No que diz respeito à interpretação dos testes de proporções, apenas foi realizado entre a variável IgG VHE e as restantes variáveis categóricas, às quais foram testadas pelo teste de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

O intervalo binomial de 95% de confiança (IC) foi determinado para a prevalência. O teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2) foi utilizado para determinar a significância de quaisquer diferenças observadas na prevalência de anticorpos para o VHE para diferentes subgrupos demográficos. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Não existindo na R.A.M. estudos sobre este agente, calculou-se a dimensão da amostra com base na estimativa da proporção populacional do número de dadores que no período do estudo foram considerados aptos para a dádiva de sangue (N=1723) um nível de significância de 95 % e assumiu-se um erro de 5%.

Os dados obtidos foram registados em tabelas EXCEL[®] e interpretados no programa SPSS[®] Versão 25.

4.7 Ética

Este trabalho foi aprovado no Conselho de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde com a referência interna CE-ESTeSL-N. 031-2020 (Anexo 1).

Este projeto foi também aprovado pelo Conselho de Ética para a Saúde e da Comissão Científica e de Investigação do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, EPERAM, de modo a garantir a salvaguarda de todas as questões éticas inerentes (Anexo 2).

Sendo um projeto em que foram utilizadas amostras biológicas de indivíduos para fins estritamente investigacionais, existiu o compromisso de ter em consideração o direito à confidencialidade e anonimato dos participantes garantindo os princípios de ética de acordo com a Declaração de Helsínquia e Convenção de Oviedo⁹⁹ e em acordo com a lei Portuguesa nº58/2019 de 8 de agosto sobre a proteção de dados¹⁰⁰, mediante leitura e assinatura de um consentimento informado que se encontra no apêndice I.

Todas as amostras recolhidas foram identificadas com um número/código previamente estabelecido, não existindo qualquer outra informação acerca do indivíduo.

4.8 Financiamento / Subsídios

Este projeto foi realizado com a colaboração da Bioportugal Químico-Farmacêutica e Roche Diagnóstica.

5. Resultados

5.1 Caracterização sociodemográfica da população em estudo

No presente estudo participaram 150 dadores benévolos considerados aptos para a dádiva de sangue, num período de 3 meses. A representação gráfica das variáveis nominais utilizou gráficos circulares e de barras.

Da análise descritiva da amostra da população de dadores do presente estudo e dos inquéritos epidemiológicos verificou-se que existe um maior número de dadores do sexo masculino relativamente ao sexo feminino, de acordo com a figura 5.1.

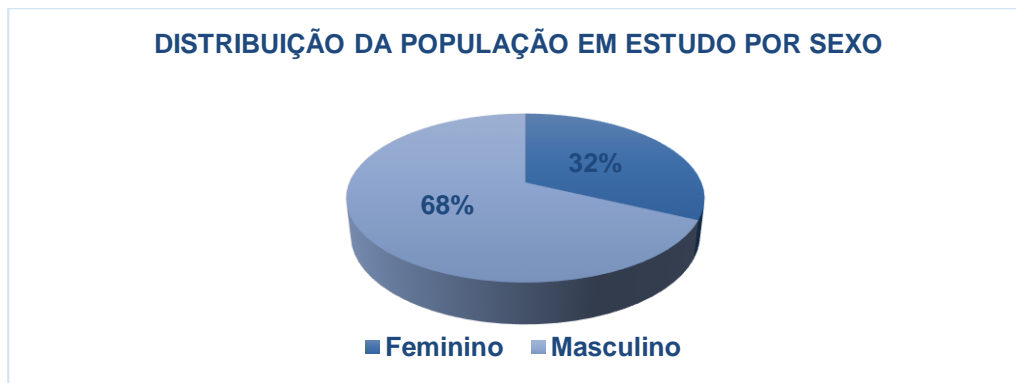


Figura 5.1- Distribuição da população em estudo por sexo.

Relativamente à distribuição dos dadores consoante a idade, na figura 5.2 verificamos que, o maior nº de dadores envolvidos neste estudo pertencem à faixa etária dos 25 a 44 anos, comparativamente às restantes faixas etárias.

Relativamente a esta variável, verificou-se uma idade média de 42.53 anos ($\pm 11,077$), sendo que o mais jovem tinha 19 anos e o mais velho 65 anos.



Figura 5.2- Distribuição da população em estudo por faixas etárias.

Em relação ao nível de escolaridade da amostra em estudo, verificou-se existir um maior número de dadores inquiridos que possuem o nível secundário e licenciatura analogamente aos que têm o 3º ciclo de escolaridade, o 2º ciclo e o 1º ciclo de escolaridade, de acordo com a tabela 5.1.

Tabela 5.1- Distribuição da população em estudo por nível de escolaridade

Nível de Escolaridade	Nº	%
1/2/3/4º Ano	19	12,7
5/6º Ano	16	10,7
7/8/9º Ano	26	17,3
10/11/12º Ano	34	22,7
Pós-secundário	7	4,7
Bacharelato	3	2
Licenciatura	33	22
Mestrado	11	7,3
Doutoramento	1	0,7

Relativamente à distribuição por concelho de residência na R.A.M., de acordo com a tabela 5.2, a maior percentagem de dadores da amostra em estudo reside no concelho do Funchal, concelho de Câmara de Lobos e Santa Cruz, sendo os residentes nos concelhos de Calheta e Santana os de menor percentagem.

Tabela 5.2- Distribuição da população em estudo por concelho de residência na R.A.M.

Conselho de residência na R.A.M.	Nº	%
Câmara de Lobos	29	19,3
Calheta	4	2,7
Funchal	66	44
Machico	6	4
Ponta do Sol	7	4,7
Ribeira Brava	11	7,3
Santa Cruz	23	15,3
Santana	4	2,7

Em relação à existência de animais de criação na residência, 75% (n=113) referiu não ter animais de criação e apenas 25% (n=37) tinham animais desse tipo, entre os quais, galinhas, ovelhas, coelhos, porcos, aves de caça e aquicultura.

Os hábitos alimentares dos dadores que constituíram a amostra do estudo encontram-se descritos na tabela 5.3.

Tabela 5.3- Distribuição da população em estudo por hábitos alimentares

HÁBITOS ALIMENTARES			
		Nº	%
Água da torneira	Não	37	24,7
	Sim	113	75,3
Água engarrafada	Não	30	20
	Sim	120	80
Carne de aves	Não	8	5,3
	Sim	142	94,7
Carne de porco	Não	14	9,3
	Sim	136	90,7
Carne de vaca	Não	9	6
	Sim	141	94
Carne de Caça	Não	97	64,7
	Sim	53	35,3
Enchidos / Embutidos	Não	53	35,3
	Sim	97	64,7
Mariscos	Não	29	19,3
	Sim	121	80,7
Sushi	Não	94	62,7
	Sim	56	37,3
Vegetais	Não	37	24,7
	Sim	113	75,3

No que diz respeito ao tipo de cozedura dos alimentos, 79% (n=118) dos inqueridos referiu ingerir alimentos bem cozidos, 16% (n=24) mal passado e apenas 5 % (n=8) afirmou consumir alimentos crus nos seus hábitos alimentares.

Na frequência do consumo de bebidas alcoólicas, 23% (n=34) referiu nunca ingerir este tipo de bebidas, 49% (n=73) consome uma vez por semana, 23% (n=35) duas a três vezes por semana, 1% (n=) referiu este consumo quatro a cinco vezes por semana e 4% (n=6) assumiu consumir bebidas alcoólicas diariamente.

Da população em estudo nenhum dador referiu viagens ao exterior para zonas endémicas e apenas dois assinalaram sintomatologia associada ao VHE há mais de 365 dias, pelo que epidemiologicamente não é significativo.

5.2 Resultados obtidos na amostragem e prevalência

Todas as amostras dos dadores em estudo foram testadas em duplicado e os resultados positivos foram confirmados também em duplicado, os resultados obtidos estão representados na tabela 5.4.

Tabela 5.4- Testes realizados para pesquisa de VHE e respetiva prevalência.

MARCADOR VHE		Nº	%
Anti-IgG VHE Dia.Pro ELISA			
	Negativo	142	94,7
	Positivo	8	5,3
Anti-IgM VHE Dia.Pro ELISA			
	Negativo	149	99,3
	Positivo	1	0,7
TAN VHE COBAS® PCR			
	Negativo	150	100
	Positivo	0	0

Os resultados da pesquisa de anticorpos para o VHE, permitiram obter uma prevalência de 5.3% (n=8/150) para IgG VHE e de 0.7 % (n=1/150) para IgM VHE, sendo que a seroprevalência para anticorpos contra o VHE cumulativa IgM/IgG VHE foi de 6.0 %, de acordo com a figura 5.3 e com a tabela 5.5.

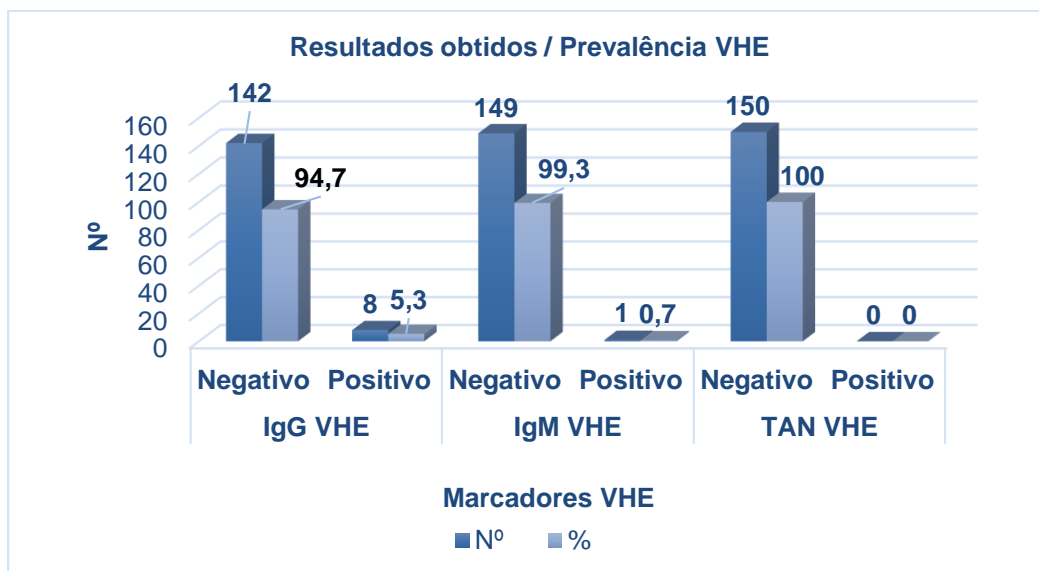


Figura 5.3- Distribuição dos resultados obtidos em número e percentagem dos marcadores VHE realizados.

Tabela 5.5- Resultados dos testes serológicos do VHE

Marcadores VHE	Nº	(%)	IC 95%
IgG VHE Positivo	8	5,30%	1,7% - 8,9%
IgM VHE Positivo	1	0,70%	0% - 2,0%
VHE (IgM/ IgG) Cumulativo	9	6,00%	5,2% - 6,8%

Na pesquisa de ácidos nucleicos do VHE, não se obteve nenhuma amostra positiva (0/150), o que revela a ausência de carga viral VHE na amostra em estudo.

Tendo em conta que apenas foi obtida uma amostra positiva para IgM (IgM +/IgG-/TAN VHE -), não foi possível realizar a comparação entre o resultado da variável IgM e as restantes variáveis. A amostra IgM positiva pertence a um dador do sexo masculino de 46 anos de idade, sem sintomatologia, com o nível de escolaridade de 10/11/12º ano, residente no concelho do Funchal, que referiu não possuir animais de criação. Nos hábitos alimentares referiu o consumo de água da torneira e engarrafada, carne de aves, porco, vaca, enchidos e mariscos. O nível de cozedura dos alimentos assinalado foi o bem cozido e o consumo de bebidas alcoólicas tem a frequência de uma vez por semana. Não referiu viagens recentes nem sintomatologia associada ao VHE.

Tendo em conta que a positividade de IgM é sugestiva da existência de infeção aguda, foram realizadas duas novas colheitas ao dador em estudo, em espaços temporais intercalados, de forma a poder ser feita uma reavaliação dos marcadores do VHE. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 5.6.

Tabela 5.6- Resultados obtidos na reavaliação do dador IgM VHE +

RESULTADOS			
Dador em Avaliação	IgM	IgG	TAN VHE
Colheita no ato da dádiva	Positivo	Negativo	Negativo
1º Reavaliação	Positivo	Negativo	Negativo
2º Reavaliação	Negativo	Negativo	Negativo

5.3 Caracterização da amostra de doadores com IgG VHE positivo e as restantes variáveis

Da análise dos resultados relativamente à amostra de doadores com IgG positivo (n=8) verificou-se através da comparação entre a amostra IgG VHE positiva e a variável sexo, que 88% (n=7) dos resultados positivos obtidos pertencem ao sexo masculino e apenas 13% pertencem ao sexo feminino.

De acordo com a figura 5.4, a comparação entre os grupos das variáveis Anti-IgG e Sexo não mostrou ter diferenças estatisticamente significativas ($p=0,437 > 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas quanto ao sexo masculino e feminino e a resposta da variável IgG ser positiva ou negativa. Apenas é possível afirmar que dentro do grupo do sexo masculino a tendência é haver mais respostas positivas do que negativas (87,5% vs. 66,9%). Essa tendência é oposta no grupo feminino (12,5% vs. 33,1%).

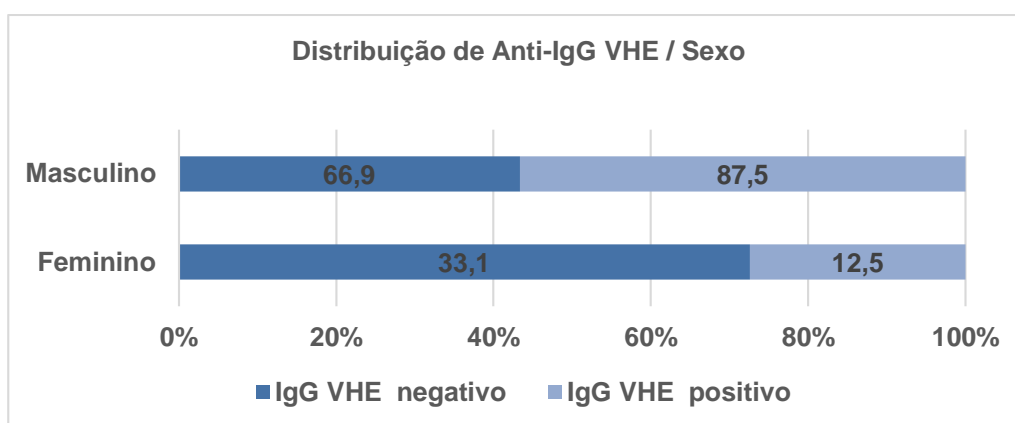


Figura 5.4- Distribuição dos resultados IgG VHE de acordo com o sexo

Na figura 5.5, relativamente à distribuição e a prevalência IgG VHE positivos por grupos etários, verificou-se que a maior percentagem de IgG VHE positivos (n=4/67) pertencem à faixa etária dos 45-65 anos, seguido da faixa etária dos 25-44 anos (n=4/73), não tendo sido registado nenhuma positividade IgG VHE na faixa etária dos 18-24 anos.

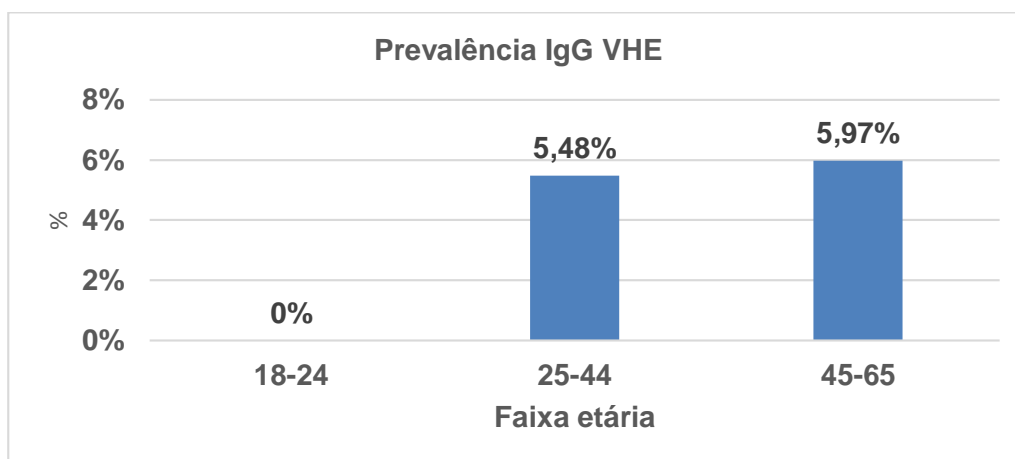


Figura 5.5 – Prevalência do IgG VHE quanto aos grupos da variável idade.

Na tabela 5.7, podemos verificar a distribuição quanto ao nível de escolaridade dos dadores com IgG VHE positivo, a maioria da amostra possui o 2º ciclo, ensino secundário e formação académica de ensino superior, nomeadamente licenciatura. Em percentagem inferior temos o 1º ciclo de escolaridade e o 3º ciclo. A comparação entre o grupo das variáveis IgG VHE e o nível de escolaridade não mostrou ter diferenças significativas ($p=0,932 > 0,05$) no teste Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 5.7- Distribuição dos resultados IgG VHE de acordo com a escolaridade.

Escolaridade	IgG VHE		<i>p</i>
	Negativo	Positivo	
1/2/3/4º Ano	12,70%	12,50%	0,932
5/6º Ano	9,90%	25,00%	
7/8/9º Ano	17,60%	12,50%	
10/11/12º Ano	22,50%	25,00%	
Pós-secundário	4,90%	0,00%	
Bacharelato	2,10%	0,00%	
Licenciatura	21,80%	25,00%	
Mestrado	7,70%	0,00%	
Doutoramento	0,70%	0,00%	

De acordo com a tabela 5.8, não existem diferenças significativas da análise da relação entre as variáveis IgG VHE e o concelho de residência ($p=0,252 > 0,05$) no teste Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 5.8- Distribuição dos resultados IgG VHE de acordo com o concelho de residência.

Concelho de residência	IgG VHE		<i>p</i>
	Negativo	Positivo	
Câmara de Lobos	19,70%	12,50%	0,252
Calheta	2,80%	0,00%	
Funchal	45,10%	25,00%	
Machico	4,20%	0,00%	
Ponta do Sol	4,90%	0,00%	
Ribeira Brava	7,00%	12,50%	
Santa Cruz	13,40%	50,00%	
Santana	2,80%	0,00%	

Relativamente à tabela 5.9, não foi verificada significância entre a variável IgG VHE e a criação de animais na residência ($p=1,000 >0,05$) após a aplicação do teste exato de fisher.

Tabela 5.9- Distribuição dos resultados IgG VHE e a criação de animais

Animais de criação	IgG VHE		<i>p</i>
	Negativo	Positivo	
Não	75,40%	75,00%	1
Sim	24,60%	25,00%	

A comparação entre a variável IgG VHE e as variáveis dos hábitos alimentares do inquérito epidemiológico não mostrou ter diferenças significativas com nenhuma das variáveis, sendo que o p calculado através do teste de Fisher foi superior a 0,05.

5.3 Comparação das proporções dentro dos casos positivos IgG VHE

Foi realizado através do teste não paramétrico do qui-quadrado a comparação das proporções dentro dos casos positivos de IgG VHE.

Na tabela 5.10, Relativamente à diferença de proporções dentro das respostas positivas da variável IgG VHE e a idade, a maioria dos resultados positivos encontra-se na faixa etária dos 25-44 e 45-65 anos. Na faixa etária dos 18-24 anos não foi obtido nenhum

resultado IgG VHE positivo, pelo que o valor p não conseguiu atingir a significância ($p=1,000$).

Tabela 5.10-Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e a faixa etária.

Faixa etária	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
18-24 anos	10	0 (0,0%)	1,000* *o teste só compara as proporções superiores a 0%, logo a faixa etária dos 18-24 anos não entra na análise.
25-44 anos	73	4 (4/73=5,5%)	
45-65 anos	67	4 (4/67=6,0%)	

A tabela 5.11 permite a comparação de proporções dentro das respostas positivas da variável IgG VHE, onde o grupo do sexo masculino apresentou uma proporção superior ao grupo feminino, sendo que o valor de p não atingiu significância ($p=0,096 > 0,05$).

Tabela 5.11- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e sexo

Sexo	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
Masculino	102	7 (7/102=6,9%)	0,096
Feminino	48	1 (1/48=2,1%)	

Em relação à diferença de proporções dentro das respostas positivas da variável IgG VHE, o nível de escolaridade do 2º ciclo apresentou a maior proporção, seguido da amostra com licenciatura, sendo que a menor proporção foi a do 3º ciclo, de acordo com a tabela 5.12. O valor p não conseguiu atingir a significância ($p=0,113 > 0,05$).

Na tabela 5.13, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre proporções de três variáveis distintas. A primeira foi a variável residência, em que, ao comparar os concelhos de Câmara de Lobos, Funchal, Ribeira Brava e Santa Cruz, a proporção maior foi encontrada no Concelho de Santa Cruz e a menor no Funchal sendo que o p foi de 0,01 ($< 0,05$).

Tabela 5.12- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e nível de escolaridade.

Nível de escolaridade	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
1/2/3/4º ano	19	1 (1/19=5,3%)	<p>0,113*</p> <p>*O teste só compara as proporções superiores a 0%, logo nesta análise, o Pós-secundário, Bacharelato, Mestrado e Doutoramento não entraram na análise.</p>
5/6º ano	16	2 (2/16=12,5%)	
7/8/9º ano	26	1 (1/26=3,8%)	
10/11/12º ano	34	2 (2/34=5,9%)	
Pós-secundário	7	0 (0,0%)	
Bacharelato	3	0 (0,0%)	
Licenciatura	33	2 (2/33=6,1%)	
Mestrado	11	0 (0,0%)	
Doutoramento	1	0 (0,0%)	

Tabela 5.13- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e o concelho de residência.

Concelho de residência	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
Câmara de Lobos	29	1 (1/29=3,4%)	<p>0,001*</p> <p>*o teste só compara as proporções superiores a 0%, logo nesta análise, os concelhos de Calheta, Machico, Ponta do Sol e Santana não entram na análise.</p>
Calheta	4	0 (0,0%)	
Funchal	66	2 (2/66=3,0%)	
Machico	6	0 (0,0%)	
Ponta do Sol	7	0 (0,0%)	
Ribeira Brava	11	1 (1/11=9,1%)	
Santa Cruz	23	4 (4/23=17,4%)	
Santana	4	0 (0,0%)	

As variáveis IgG VHE positivo e criação de animais na residência, também apresentaram diferenças sem significância estatística ($p=1,000 > 0,05$), de acordo com a tabela 5.14.

Tabela 5.14- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e a criação de animais na residência

Criação de animais na residência	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
Não	113	6 (6/113=5,3%)	<p>1,000</p>
Sim	37	2 (2/37=5,4%)	

Na tabela 5.15, podemos constatar que existem diferenças significativas quanto às proporções no consumo de bebidas alcoólicas. Verificou-se que a maior proporção encontra-se novamente entre os dados com IgG VHE positivo que consomem 2/3 vezes por semana, e a menor proporção nos que consomem com a frequência de uma vez por semana.

Tabela 5.15- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e a frequência de consumo de bebidas alcoólicas

Consumo de bebidas alcoólicas	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
Nunca	35	0 (0,0%)	<p><0,0001*</p> <p>*o teste só compara as proporções superiores a 0%, logo nesta análise, o consumo de bebidas alcoólicas nunca e 4/5 vezes/ semana não entram na análise.</p>
1 vez/semana	73	3 (3/73=4,1%)	
2/3 vezes/semana	35	4 (4/35=11,4%)	
4/5 vezes/semana	2	0 (0,0%)	
Todos os dias	5	1 (1/5=20,0%)	

De acordo com a tabela 5.16 e 5.17, não se verificaram diferenças significativas entre proporções nas variáveis dos hábitos alimentares, cujo valor de p foi superior a 0,05. Dado que o teste de Qui-quadrado de Pearson só compara proporções superiores a 0%, houve variáveis que não foi possível analisar, nomeadamente nos hábitos alimentares, nos parâmetros “nunca” e quatro a cinco vezes/semana”, dos hábitos etílicos e na variável sintomatologia.

Tabela 5.16- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e sintomatologia.

Sintomatologia	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
Não	148	8 (8/148=5,4%)	NA
Sim	2	0 (0,0%)	

Tabela 5.17- Comparação da proporção entre a variável IgG VHE e hábitos alimentares.

Hábitos alimentares	Total	IgG VHE positivo	Teste de comparação de proporções (p)
Água da torneira			
Não	37	1 (1/37=2,7%)	0,317
Sim	113	7 (7/113=6,2%)	
Água engarrafada			
Não	30	1 (1/30=3,3%)	0,317
Sim	120	7 (7/120=5,8%)	
Aves			
Não	8	0 (0,0%)	NA*
Sim	142	8 (8/142=5,6%)	
Porco			
Não	14	0 (0,0%)	NA*
Sim	136	8 (8/136=5,9%)	
Vaca			
Não	9	0 (0,0%)	NA*
Sim	141	8 (5,7%)	
Caça			
Não	97	6 (6/97=6,2%)	0,527
Sim	53	2 (2/53=3,8%)	
Enchidos			
Não	53	2 (2/53=3,8)	0,527
Sim	97	6 (6/97=6,2%)	
Mariscos			
Não	29	1 (1/29=3,4%)	0,317
Sim	121	7 (7/121=5,8%)	
Sushi			
Não	94	6 (6/94=6,4%)	0,527
Sim	56	2 (2/56=3,6%)	
Vegetais			
Não	37	3 (3/37=8,1%)	0,248
Sim	113	5 (5/113=4,4%)	
Tipo de cozedura			
Bem			
Não	15	0 (0,0%)	NA*
Sim	135	8 (8/135=5,9%)	
Mal			
Não	126	7 (7/126=5,6%)	0,527
Sim	24	1 (1/24=4,2%)	
Cru			
Não	142	7 (7/142=4,9%)	0,059
Sim	8	1 (1/8=12,5%)	

Tendo em conta que este estudo é o primeiro a analisar a realidade do VHE na RAM, calculou-se a dimensão da amostra com base na estimativa da proporção populacional do número de dadores que no período do estudo foram considerados aptos para a dádiva de sangue (n=1723), um nível de significância de 95 % e assumiu-se um erro de 5%.

A fórmula para determinação do tamanho da amostra (n) com base na estimativa da proporção populacional utilizada foi a seguinte:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Onde:

- **N**=1723 (Nº total de dadores)
- **Z** valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado (Z=1,960) O nível de confiança é 95%, o Z é o valor correspondente a esse nível de confiança.
- **p** é a proporção populacional de indivíduos que pertence à categoria de interesse a estudar ($p=8/150=0,053$)
- **e** é a margem de erro ou Erro Máximo de Estimativa (e=0,05)

Usando a fórmula anterior, o tamanho da amostra com base na proporção populacional que temos seria de 74 dadores com IgG VHE positivo.

6. Discussão de Resultados

Este estudo permitiu realizar a caracterização sociodemográfica e determinar a prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa amostra da população de dadores aptos para dádiva sanguínea que se dirigiu ao SSMT durante o período de estudo.

De acordo com os resultados obtidos na caracterização sociodemográfica da amostra estudada podemos caracterizá-la como sendo maioritariamente do grupo 25-44 anos, com média de idade 42,5 anos (+/- 11 anos), do sexo masculino e com frequência no ensino secundário ou já concluído.

Estes resultados vão de encontro aos resultados conhecidos da população de dadores da RAM, tendo por base os dados publicados nos relatórios de atividade dos serviços de sangue e medicina transfusional de 2015 a 2020 e do sistema português de hemovigilância de 2015 a 2019.

A nível nacional, durante este período de tempo observou-se uma maior percentagem de dadores do grupo etário 25-44 anos (48%), seguido do grupo de 45-65 anos (45%) e do grupo 18-24 (7%) tal como observado na RAM e no presente estudo. Os dados obtidos relativamente à idade e grupos etários vão de encontro com os resultados obtidos e publicados na literatura⁹².

No que respeita ao sexo, os dados obtidos vão de encontro aos observados no relatório de atividades do SSMT da RAM e a nível nacional, ou seja, a população de dadores de sangue é maioritariamente do sexo masculino 68% e 32 % no sexo feminino, embora últimos anos se registre um aumento gradual das dádivas do sexo feminino.

De acordo com a OMS, em 2013, o perfil do dador em 118 países, mostra que geralmente 30% das dádivas de sangue são feitas por mulheres, incluindo na Europa, embora este valor possa variar amplamente entre países e regiões⁹².

Relativamente aos dados referentes às habilitações literárias da amostra em estudo, verifica-se que na amostra de dadores em estudo, a maioria possui frequência ou conclusão do ensino secundário (22,7%) ou licenciatura (22%) à semelhança de estudos anteriores realizados na população de dadores da RAM⁹³.

Na distribuição da amostra em estudo por concelhos de residência, verifica-se que o concelho de Funchal tem a maior percentagem (44%) o que, tendo em conta a localização do SSMT é no concelho do Funchal é previsível que assim fosse, embora, os concelhos limítrofes ao concelho do Funchal também tenham uma representatividade significativa nomeadamente Câmara de Lobos (19.3%) e Santa Cruz (15.3%).

Na RAM existe a tradição de criação de animais na residência, é prática comum os residentes que tenham a agricultura anexa à residência também tenham animais de criação para consumo familiar, sobretudo carne de aves, porco, coelhos, ovelhas. Tendo em conta as fontes de transmissão do VHE esta variável foi incluída no questionário por forma a poder avaliar este fator de risco. No entanto 75 % da amostra em estudo não possui animais de criação pelo que esta variável não é significativa para o estudo.

Como verificamos que a maior percentagem da amostra reside no concelho do Funchal e nos concelhos limítrofes, onde existe a maior densidade populacional da ilha, maioritariamente o tipo de habitação baseia-se em prédios residenciais.

Para a determinação da prevalência de anticorpos contra o VHE, foram realizados a pesquisa de IgM VHE do qual obtivemos 0,7% (IC 95 0% - 2,0%), pesquisa de Anti-IgG VHE do qual obtivemos 5,3% (IC 95 1,7% - 8,9%) e os testes de ácidos nucleicos foram realizados por forma a poder confirmar a existência de carga viral em possíveis resultados serológicos positivos.

De entre a amostra com IgG VHE positivo, apenas podemos afirmar que existe uma tendência de que o sexo masculino possa ter maior probabilidade de ter um resultado positivo. Relativamente à idade, a percentagem obtida de IgG positivo, na faixa etária de 45-65 anos (5.9%), foi a de maior representatividade, estes resultados estão de acordo com estudos internacionais que referem que a seroprevalência tem um efeito cumulativo da exposição ao VHE ao longo da vida ^{12,20-22}.

Não existem diferenças significativas quanto à relação entre as variáveis IgG VHE positiva e a variável escolaridade, existência de animais de criação na residência e sintomatologia. No entanto, apesar de não existir diferenças significativas na variável concelho de residência, verificamos que 50% dos IgG VHE positivos residem no mesmo concelho, pelo que pode ser equacionada uma possível fonte de transmissão de VHE na rede de abastecimento de águas municipais. Seriam necessários estudos com uma amostra de maior dimensão e num espaço temporal mais alargado para poder confirmar ou não esta possível fonte de transmissão e a sua significância.

Relativamente à comparação de proporção dentro dos casos IgG VHE positivos, a única variável com diferenças significativas foi o consumo de bebidas alcoólicas com a frequência de todos os dias, o que comprova as referências de estudos internacionais onde associam a consumo de álcool como fator de risco e a maior predisposição para patologias hepáticas, o que poderá potencialmente causar formas severas e clinicamente mais graves de infeção por VHE ^{9,2, 20,21,25,26,94,95}.

As taxas de seroprevalência na Europa variam de 0,6% a 52,5 %, os estudos internacionais e artigos de revisão mencionam que os estudos de seroprevalência do VHE deve ser realizados não só a nível nacional como também a nível regional, tendo

em conta as especificidades geográficas, culturais, religiosas e gastronômicas de cada área, como forma de tentar minimizar a heterogeneidade de prevalência.

Outra possível causa para esta variância tão alargada de prevalência pode dever-se ao fato da existência de uma panóplia de ensaios clínicos no mercado, para a detecção de IgM VHE e IgG VHE. Estes ensaios diferem na especificidade e sensibilidade que oferecem existindo discrepâncias na performance dos vários testes quando testados para a sua avaliação em simultâneo²⁸⁻³¹.

Estudos comparativos de desempenho de testes comprovam a qualidade dos imunoensaios utilizados no presente estudo VHE IGM Dia.Pro e VHE IgG Dia.Pro e confirmam a especificidade e sensibilidade referida pela casa comercial. Em estudos comparativos foi um dos testes sem diferenças significativas, quando comparado com outras casas comerciais, no desempenho, exatidão e precisão²⁹.

No entanto, a OMS³³ e a Agência Europeia para o estudo do fígado (EASL) recomenda que, em países ou regiões onde exista a necessidade de triagem de VHE, para doações de sangue sejam testadas por ARN VHE por TAN, motivo pelo qual neste estudo as amostras também foram testadas de forma a poder determinar a existência de virémia⁹⁶. O teste de ácidos nucleicos Cobas® VHE utilizado neste estudo também tem estudos de performance que demonstram o seu desempenho, precisão e sensibilidade⁹⁷.

Embora a pesquisa de anticorpos do VHE não faça parte dos testes de pesquisa realizados às dádivas de sangue na maioria dos países, há muitos estudos prospetivos que foram conduzidos procurando marcadores de infeção por VHE, de forma a poder avaliar a seroprevalência do VHE e o potencial risco de infeção transmitida por transfusão.

As taxas de vários marcadores de infeção por VHE, nomeadamente IgM VHE, IgG VHE e ARN VHE, estão definidas em três níveis de prevalência: baixo (IgG VHE <10%), médio (i IgG VHE 10-20%) e alto (IgG VHE > 20%)^{9-15, 23}.

Na determinação da prevalência de anticorpos contra o VHE, na pesquisa de IgG obtivemos 5,3% (IC 95 1,7% - 8,9%), logo a prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores da RAM é de nível baixo.

Estes resultados não refletem a necessidade de implementação de pesquisa de anticorpos na triagem de dadores de sangue na RAM. Estudos mais alargados seriam necessários para poder provar este nível de prevalência.

7. Conclusão

As infeções por VHE são uma ameaça emergente para a segurança das transfusões sanguíneas, tendo importantes implicações de saúde pública em doentes imunocomprometidos. Esta população será a principal beneficiária com a triagem de VHE em doações sanguíneas. Não se verifica imunidade completa ao vírus em doentes que tenham anticorpos VHE. Certos países Europeus já iniciaram a triagem para a presença de VHE em doações de sangue, outros países estão a avaliar a introdução deste sistema. O rastreio sanguíneo para a presença de VHE é uma opção para aumentar a segurança dos produtos sanguíneos. No entanto não elimina o risco de a infeção ser adquirida por outros meios, nomeadamente consumo de alimentos contaminados.

O Serviço de Sangue e Medicina Transfusional do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira é único nesta região e tem como missão a autossuficiência em componentes sanguíneos cumprindo com todas as normativas legais em vigor, pelo que, foi de extrema importância a realização do presente estudo como forma de avaliar num determinado período de tempo a seroprevalência de uma doença emergente que ainda é subdiagnosticada, subestimada a incidência dada a frequência assintomática e a falta de rastreio de VHE por rotina e que os relatos de infeção transmitida por transfusão começam a ser notificados.

Na determinação da prevalência de anticorpos contra o VHE, na pesquisa de IgG VHE obtivemos 5,3% (IC 95 1,7% - 8,9%), logo a prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E na amostra estudada é de nível baixo.

Estes resultados não refletem a necessidade de implementação de pesquisa de anticorpos na triagem de dadores de sangue na RAM. Estudos mais alargados seriam necessários para poder provar este nível de prevalência.

Acima de tudo podemos concluir que a vigilância epidemiológica e a segurança transfusional deverá assumir imperativamente uma maior importância em Portugal, a fim de clarificar as vias de transmissão do VHE no país, e assim estabelecer medidas preventivas mais eficazes.

8. Perspetivas futuras

Apesar da implementação da triagem de VHE às dádivas sanguíneas ser uma medida preventiva eficaz e viável, a relação custo-benefício precisará de estudos mais alargados para ser avaliada ao nível regional. A esperança é que o futuro próximo venha trazer o desenvolvimento contínuo de vacinas mais eficazes e tecnologias aprimoradas de inativação patogénica de componentes que irão radicalmente alterar como controlamos e restringimos a propagação da infeção por VHE.

A realização de um estudo mais alargado na sua dimensão e no espaço temporal poderia dar uma visão mais alargada sobre a prevalência dos anticorpos contra o VHE na população de doadores.

No entanto, após a realização do presente estudo, e tendo em conta que a triagem de VHE para as dádivas de sangue não está implementada, foi elaborada uma proposta para realização das análises VHE aos doentes direcionados para a consulta de infetocontagiosas e serviço de gastroenterologia, na maioria doentes imunocomprometidos. Estes serviços mostraram interesse em dar continuidade à realização dos testes VHE na população em geral.

9. Referências bibliográficas

- 1- World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. 2012. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/76724>.
- 2- Disponibilidad y seguridad de la sangre a nivel mundial [Internet]. [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/blood-safety-and-availability>.
- 3- World Health Organization. Protecting the blood supply during infectious disease outbreaks: guidance for national blood services. 2019. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311443>.
- 4- OMS. Rastreo de dádivas de sangre para dete o de infe es transmissíveis por transfusão. (2010).
- 5- Decreto-Lei 267/2007. Estabelece o regime jurídico da qualidade e segurança do sangue humano e dos componentes sanguíneos, respetivas exigências técnicas, requisitos de rastreabilidade e notifica o de rea es e incidentes adversos graves e especifica es relativas ao sistema de qualidade dos serviços de sangue, com vista a assegurar um elevado nível de prote o da saúde pública, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas n.  2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro de 2004, n.  2004/33/CE da comissão, de 22 de março de 2004, n.  2005/61/CE da Comissão, de 30 de setembro de 2005 e n.  2005/62/CE da Comissão, de 30 de setembro de 2005.
- 6- Decreto-Lei 185/2015. Transpõe a Diretiva n.  2014/110/UE, da Comissão, de 17 de dezembro de 2014, que altera a Diretiva n.  2004/33/CE, da Comissão, de 22 de março, no que se refere aos critérios de suspens o tempor ria de dadores de sangue relativamente a dádivas homólogas, e procede   segunda altera o ao Decreto-Lei n.  267/2007, de 24 de julho.
- 7- Instituto Portugu s do Sangue e da Transplanta o, IP. Circular Normativa N  2/CN-IPST,IP/14 de 31.10.2014. Requisitos em matéria de análise das dádivas de sangue colhida.
- 8- Norma N  21/2017 da DGS, de 17 de outubro refere as Especifica es do Sistema de Qualidade dos Serviços de Sangue e Serviços de Medicina Transfusional.
- 9- Dreier J, Juhl D. Autochthonous hepatitis e virus infections: a new transfusion-associated risk? *Transfus Med Hemother*. 2014 Feb; 41(1):29-39. doi: 10.1159/000357098. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24659945; PMCID: PMC3949615.

- 10- Goel A, Vijay HJ, Katiyar H, Aggarwal R. Prevalence of hepatitis E viraemia among blood donors: a systematic review. *Vox Sang.* 2020 Apr; 115(3):120-132. doi: 10.1111/vox.12887. Epub 2020 Feb 6. Review. PubMed PMID: 32030767.
- 11- Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemother.* 2019 Apr;46(2):95-103. doi: 10.1159/000499121. Epub 2019 Mar 14. PMID: 31191195; PMCID: PMC6514502.
- 12- Domanović D, Tedder R, Blümel J, Zaaier H, Gallian P, Niederhauser C, Sauleda Oliveras S, O'Riordan J, Boland F, Harritshøj L, Nascimento MSJ, Ciccaglione AR, Politis C, Adlhoch C, Flan B, Oualikene-Gonin W, Rautmann G, Strengers P, Hewitt P. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill.* 2017 Apr 20; 22 (16). pii: 30514. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514. PubMed PMID: 28449730; PubMed Central PMCID: PMC5404480.
- 13- Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, Scobie L, Petrik J. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang.* 2013 Nov;105(4):283-9. doi:10.1111/vox.12056. Epub 2013 Jun 13. PubMed PMID: 23763589.
- 14- Denner, J., Pischke, S., Steinmann, E. et al. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (VHE). *BMC Infect Dis* 19, 541 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4190-1>.
- 15- Dalton, H. (2019). Vírus da hepatite E e hemoderivados. *Anais de sangue*, 4. doi: 10.21037 / aob.2019.05.01.
- 16- PURDY, M. A. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae. *J Gen Virol*, v. 98, n. 11, p. 2645-2646, Nov 2017.
- 17- KAMAR, N. et al. Hepatitis E. *Lancet*, v. 379, n. 9835, p. 2477-2488, Jun 2012.
- 18- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):116-38. doi: 10.1128/CMR.00057-13. PMID: 24396139; PMCID: PMC3910910.].
- 19- Primadharsini PP, Nagashima S and Okamoto H (2019) Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Viruses* 11, 456.
- 20- Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Nasrallah GK. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus among blood donors: A review. *Rev Med Virol.* 2017 Sep 6. doi: 10.1002/rmv.1937. Epub ahead of print. PMID: 28876496.
- 21- Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, Vettorazzi E, Lohse AW, Dalton HR, Pischke S. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses.* 2016 Aug 6;8(8):211. doi: 10.3390/v8080211. PMID: 27509518; PMCID: PMC4997573.

- 22- Wilhelm B, Waddell L, Greig J, Young I (2019) Systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of hepatitis E virus in the general population across non-endemic countries. PLOS ONE 14(6): e0216826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216826>.
- 23- Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect.* 2020 Jun 29;148:e158. doi: 10.1017/S0950268820001429. PMID: 32594963; PMCID: PMC7424600.
- 24- Wong LP, Lee HY, Khor CS, Abdul-Jamil J, Alias H, Abu-Amin N, Mat-Radzi M, Rohimi NA, Mokhtardin HN, AbuBakar S, Zheng Z, Wu T, Zhao Q, Xia N. The Risk of Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus: Evidence from Seroprevalence Screening of Blood Donations. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021 Apr 16:1-8. doi: 10.1007/s12288-021-01428-7. Epub ahead of print. PMID: 33879981; PMCID: PMC8050642.
- 25- Hartl J, Wehmeyer MH, Pischke S. Acute Hepatitis E: Two Sides of the Same Coin. *Viruses.* 2016 Nov 3; 8(11):299. doi: 10.3390/v8110299. PMID: 27827877; PMCID: PMC5127013.
- 26- Larrue, H el ene & Abravanel, Florence & P eron, Jean-Marie. (2020). Hepatitis E, what's the real issue? *Liver International.* 40. 43-47. DOI: 10.1111 / liv.14351.
- 27- Adlhoch C, Mand akova Z, Ethelberg S, Ep stein J, Rimhanen-Finne R, Figoni J, Baylis SA, Faber M, Mellou K, Murphy N, O'Gorman J, Tosti ME, Ciccaglione AR, Hofhuis A, Zaaijer H, Lange H, de Sousa R, Avell on A, Sundqvist L, Said B, Ijaz S. Standardising surveillance of hepatitis E virus infection in the EU/EEA: A review of national practices and suggestions for the way forward. *J Clin Virol.* 2019 Nov; 120:63-67. doi: 10.1016/j.jcv.2019.09.005. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31590112; PMCID: PMC6899520.
- 28- Barnaud E, Rog e S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol.* 2012 Aug; 78(15):5153-9. doi: 10.1128/AEM.00436-12. Epub 2012 May 18. PMID: 22610436; PMCID: PMC3416424.
- 29- Arce LP, M uller MF, Martinez A, Baiker A, Marranzino G, Agote F, Vizoso-Pinto MG. A Novel In-House Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Genotype 3 Hepatitis E Virus Reveals High Seroprevalence in Blood Donors in Northern Argentina. *Front Microbiol.* 2019 Nov 1; 10:2481. doi: 10.3389/fmicb.2019.02481. PMID: 31736916; PMCID: PMC6838658.
- 30- Ya sar O, Karatayli E, Cengiz G, Kızılpınar M, Yurdcu E, Albayrak R, G ven A, Arslan  , Karahan C, Otlu B, G d c ođlu H, G kahmetođlu S, Berk E, KiriŐci  , Sert z R, Yurdaydin C, Bozdayi AM, Karatayli SC. VHE seroprevalence in blood

- donors in Turkey by two commercial total anti-VHE Ab ELISA kits. *J Med Virol.* 2019 Dec; 91(12):2174-2181. doi: 10.1002/jmv.25567. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31403185.
- 31- Al-Absi ES, Al-Sadeq DW, Younis MH, Yassine HM, Abdalla OM, Mesleh AG, Hadwan TA, Amimo JO, Thalib L, Nasrallah GK. Performance evaluation of five commercial assays in assessing seroprevalence of VHE antibodies among blood donors. *J Med Microbiol.* 2018 Sep; 67(9):1302-1309. doi: 10.1099/jmm.0.000807. Epub 2018 Jul 27. Erratum in: *J Med Microbiol.* 2019 Jan;68(1):115. PMID: 30051802.
- 32- Al-Absi ES, Al-Sadeq DW, Younis MH, Yassine HM, Abdalla OM, Mesleh AG, Hadwan TA, Amimo JO, Thalib L, Nasrallah GK. Performance evaluation of five commercial assays in assessing seroprevalence of VHE antibodies among blood donors. *J Med Microbiol.* 2018 Sep; 67(9):1302-1309. Doi: 10.1099/jmm.0.000807. Epub 2018 Jul 27. Erratum in: *J Med Microbiol.* 2019 Jan; 68(1):115. PMID: 30051802.
- 33- Baylis SA, Henschman KM, Blümel J, Nübling CM, and the VHE Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (VHE) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of VHE strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1234–39.
- 34- World Health Organization. (2010). The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70513>.
- 35- Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Knowledge Is Safety: The Time Is Ripe for Hepatitis E Virus Blood Donor Screening. *Transfus Med Hemother.* 2016 Nov;43(6) 425-427. doi:10.1159/000450794. PMID: 27994530; PMCID: PMC5159714.
- 36- Harvala Heli, Hewitt Patricia E, Reynolds Claire, Pearson Callum, Haywood Becky, Tettmar Kate I, Ushiro-Lumb Ines, Brailsford Susan R, Tedder Richard, Ijaz Samreen. Vírus da hepatite E em doadores de sangue na Inglaterra, 2016 a 2017: da triagem seletiva à universal. *Euro Surveill.* 2019; 24 (10): pii = 1800386. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800386>.
- 37- Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, Scobie L, Petrik J. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang.* 2013 Nov;105(4):283-9. doi: 10.1111/vox.12056. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23763589.
- 38- O'Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, Murphy WG. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion.* 2016 Nov;56(11):2868-2876. doi: 10.1111/trf.13757. Epub 2016 Aug 13. PMID:

- 27522065.
- 39- Petrović T, Lupulović D, Jiménez de Oya N, Vojvodić S, Blázquez AB, Escribano Romero E, Martín-Acebes MA, Potkonjak A, Milošević V, Lazić S, Saiz JC. Prevalence of hepatitis E virus (VHE) antibodies in Serbian blood donors. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Oct 15;8(10):1322-7. doi: 10.3855/jidc.4369. PMID: 25313610.
 - 40- Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, André C, Canellini G, Bürgisser P, Moradpour D, Darling KE, Cavassini M. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One*. 2011;6(6):e21150. doi: 10.1371/journal.pone.0021150. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21701586; PMCID: PMC3118806.
 - 41- Fischer C, Hofmann M, Danzer M, Hofer K, Kaar J, Gabriel C. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS One*. 2015 Mar 9;10(3):e0119576. doi: 10.1371/journal.pone.0119576. PMID: 25751574; PMCID: PMC4353625.
 - 42- Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, Shin T, Lindquist A, Hoang A, Vang L, Piron M, Casamitjana N, Koppelman M, Danzig L, Linnen JM. Seroprevalence of hepatitis E virus (VHE) and detection of VHE RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion*. 2015 May;55(5):972-9. doi: 10.1111/trf.12929. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25403913.
 - 43- Rivero-Juarez A, Jarilla-Fernandez M, Frias M, Madrigal-Sanchez E, López-López P, Andújar-Troncoso G, Machuca I, Camacho A, Muñoz-Valbuena P, Rivero A. Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening. *J Viral Hepat*. 2019 May;26(5):603-608. doi: 10.1111/jvh.13064. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30661278.
 - 44- Zafrullah M, Zhang X, Tran C, Nguyen M, Kamili S, Purdy MA, Stramer SL. Disparities in detection of antibodies against hepatitis E virus in US blood donor samples using commercial assays. *Transfusion*. 2018 May;58(5):1254-1263. doi: 10.1111/trf.14553. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29520800; PMCID: PMC5912996.
 - 45- Shrestha AC, Seed CR, Flower RL, Rooks KM, Keller AJ, Harley RJ, Chan HT, Holmberg JA, Faddy HM. Hepatitis E virus and implications for blood supply safety, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2014 Nov;20(11):1940-2. doi: 10.3201/eid2011.140412. PMID: 25341023; PMCID: PMC4214301.
 - 46- Hewitt J, Harte D, Sutherland M, Croucher D, Fouche L, Flanagan P, Williamson D. Prevalence of hepatitis E virus antibodies and infection in New Zealand blood donors. *N Z Med J*. 2018 Feb 2;131(1469):38-43. PMID: 29389927.
 - 47- Halliday JS, Harrison GL, Brown A, Hunter JG, Bendall R, Penny D, Toatu T,

- Abdad MY, Klenerman P, Barnes E, Dalton HR. Hepatitis E virus infection, Papua New Guinea, Fiji, and Kiribati, 2003-2005. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jun;20(6):1057-8. doi: 10.3201/eid2006.130562. PMID: 24856799; PMCID: PMC4036777.
- 48- Halliday JS, Harrison GL, Brown A, Hunter JG, Bendall R, Penny D, Toatu T, Abdad MY, Klenerman P, Barnes E, Dalton HR. Hepatitis E virus infection, Papua New Guinea, Fiji, and Kiribati, 2003-2005. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jun;20(6):1057-8. doi: 10.3201/eid2006.130562. PMID: 24856799; PMCID: PMC4036777.
- 49- Tripathy AS, Puranik S, Sharma M, Chakraborty S, Devakate UR. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Pune, India. *J Med Virol.* 2019 May;91(5):813-819. doi: 10.1002/jmv.25370. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30489644.
- 50- Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion.* 2014 Dec;54(12):3092-6. doi: 10.1111/trf.12733. Epub 2014 May 29. PMID: 24889277; PMCID: PMC4280434.
- 51- Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, Rech H, Destruel F, Kamar N, Dalton HR, Izopet J. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2011 Dec;17(12):2309-12. doi: 10.3201/eid1712.110371. PMID: 22172156; PMCID: PMC3311200.
- 52- Capai L, Hozé N, Chiaroni J, Gross S, Djoudi R, Charrel R, Izopet J, Bosseur F, Priet S, Cauchemez S, de Lamballerie X, Falchi A, Gallian P. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(5):1900336. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.1900336. PMID: 32046820; PMCID: PMC7014670.
- 53- Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, Kok TM, Molier M, Zaaijer HL. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2013 Aug 1;18(31). pii: 20550. PubMed PMID: 23929229.
- 54- Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel D, Baylis SA, Corman VM, Noceń E, Piotrowski D, Antoniewicz-Papis J, Łętowska M. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion.* 2018 May;58(5):1245-1253. doi: 10.1111/trf.14531. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29492976.
- 55- Wang M, Fu P, Yin Y, He M, Liu Y. Acute, Recent and Past VHE Infection among Voluntary Blood Donors in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Sep 6;11(9):e0161089. doi: 10.1371/journal.pone.0161089. PMID: 27597991; PMCID: PMC5012590.

- 56- Marinho R, Raimundo M, Serejo F, Velosa J, Ramalho F, Carneiro de Moura M. Soroepidemiologia da hepatite E: resultados preliminares. *GE -J Port Gastrenterol.* 1994; 1: 35S.
- 57- Queirós L, Condeço J, Tender A, Mateus M, Teixeira A, Pascoal H. A seroprevalência de anticorpos virais da hepatite E na região norte de Portugal (entre a população de dadores). *Acta Med Port.* 1997; 10: 447–53.
- 58- Macedo G, Pinto T, Sarmiento JA, Vale AM, Ribeiro T. Primeira avaliação da seroprevalência do vírus da hepatite E no norte de Portugal. *Acta Med Port.* 1998; 11: 1065–8.
- 59- Lecour H, Santos L, Granjeia L, Candeias J, Ramos J, Torrinha J. Prevalência de marcadores de Hepatite A e Hepatite E na população do Norte de Portugal. *Arquivos de Medicina.* 1999; 13: 244–8.
- 60- Folgado Alberto S, Pires S, Félix J, Figueiredo A, Silva L, Franco M, et al. Prevalência do vírus da hepatite E em um estudo prospectivo populacional não endêmico. *GE-J Port Gastrenterol.* 2009; 16: 191–7.
- 61- Folgado S. Epidemiologia da hepatite E em Portugal. *Hepatite viral.* 2011; 19: 9.
- 62- Ferreira, C. M., Santos, J. A., Lourenço, T., Benoliel, C., Matos, R., Martins, H. C. (2013). Diagnóstico da infeção por vírus da hepatite E no INSA, 2000-2012. *Observações-Boletim Epidemiológico (artigos breves nº10)*, 27-28.
- 63- Maria S J Nascimento, Sara S Pereira, Joana Teixeira, Joana Abreu-Silva, Ricardo M S Oliveira, Mette Myrmed, Kathrine Stene-Johansen, Joakim Øverbø, Guilherme Gonçalves, João R Mesquita, A nationwide serosurvey of hepatitis E virus antibodies in the general population of Portugal, *European Journal of Public Health*, Volume 28, Issue 4, August 2018, Pages 720–724, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx213>.
- 64- Abreu C., Hepatites Víricas Em Viajantes. *Acta Med Port* 2007; 20: 557-566.
- 65- Tamura A et al. (2007) Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatology Research* 37, 113–120.
- 66- Matsubayashi K et al. (2008) A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 48, 1368–1375].
- 67- Colson P et al. (2007) Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerging Infectious Diseases* 13, 648–649.
- 68- Haim-Boukobza S et al. (2012) Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *Journal of Hepatology* 57, 1374–1378.
- 69- Coilly A et al. (2013) Posttransplantation hepatitis E: transfusiontransmitted

- hepatitis rising from the ashes. *Transplantation* 96, e4–e6.
- 70- Hauser L et al. (2014) Hepatitis E transmission by transfusion of intercept blood system-treated plasma. *Blood* 123, 796–797.
- 71- Boxall E et al. (2006) Transfusion-transmitted hepatitis E in a ‘nonhyperendemic’ country. *Transfusion Medicine* 16, 79–83.
- 72- Hewitt PE et al. (2014) Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 384, 1766–1773.
- 73- Huzly D et al. (2014) Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Eurosurveillance* 19, 20812.
- 74- Riveiro-Barciela M et al. (2017) Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report. *Transfusion* 57, 244–247.
- 75- A Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM). *Farmacopeia Europeia 8ª edição*; Estrasburgo: Conselho da Europa; 2016.
- 76- Dreier J, Knabbe C, Vollmer T. Hepatite E transmitida por transfusão: triagem NAT de doações de sangue e dose infecciosa. *Front Med (Lausana)*. 2018; 5: 5.
- 77- Riveiro-Barciela M et al. (2018) Thrombotic thrombocytopenic purpura relapse induced by acute hepatitis E transmitted by cryosupernatant plasma and successfully controlled with ribavirin. *Transfusion* 58, 2501–2505.92.
- 78- Grewal P, Kamili S and Motamed D (2014) Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology* 59, 347–348.
- 79- Loyrion E et al. (2017) Hepatitis E virus infection after platelet transfusion in an immunocompetent trauma patient. *Emerging Infectious Diseases* 23, 146–147.
- 80- Optimal Blood Use Project. *Manual para Uso Ótimo do Sangue [Internet]*. Available from: www.optimalblooduse.eu.
- 81- Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. *Transfusion Medicine*. 2017;27(5):320–6.
- 82- Leitão C. COVID-19: Impacto nos Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional. *Saúde & Tecnologia*. 2020.
- 83- Allain JP, Goodrich R. Pathogen reduction of whole blood: utility and feasibility. *Transfus Med*. 2017 Oct;27 Suppl 5:320-326. doi: 10.1111/tme.12456. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28875531.
- 84- Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A, Simonet M, Deau Fischer B, Burin des Roziers N, Mallet V, Tiberghien P, Bierling P. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):796-7. doi: 10.1182/blood-2013-09-524348. PMID: 24482503.

- 85- Gallian P, Pouchol E, Djoudi R, Lhomme S, Mouna L, Gross S, Bierling P, Assal A, Kamar N, Mallet V, Roque-Afonso AM, Izopet J, Tiberghien P. Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus Infection in France. *Transfus Med Rev.* 2019 Jul;33(3):146-153. doi: 10.1016/j.tmr.2019.06.001. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31327668.
- 86- Solheim BG, Rollag H, Svennevig JL, Arafa O, Fosse E, Bergerud U. Viral safety of solvente / detergent-tratado-plasma. *Transfusão* . 2000; 40 : 84–90. 10.1046 / j.1537-2995.2000.40010084.x.
- 87- Organização Mundial da Saúde. Guia para a criação de um sistema nacional de hemovigilância. 2017.
- 88- IPST. Critérios de Notificação de Perfil Epidemiológico de Dador. p. 1–4.
- 89- Germain M, Goldman M. Blood donor selection and screening: strategies to reduce recipient risk. *American journal of therapeutics.* 2002;9(5):406–10.
- 90- IPST. Plano de Contingência para a sustentabilidade e segurança do fornecimento de sangue e componentes sanguíneos durante o surto de COVID-5a Atualização [Internet]. 2021. Available from: http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/CircularNormativaIPST_001D_COVID_19_atualizacao4.pdf.
- 91- Norma da DGS nº 009/2016 de 19/09/2016 atualizada a 19/03/2021 - Seleção de Pessoas Candidatas à Dádiva de Sangue com Base na Avaliação de Risco Individual. [Internet]. 2021. Available from: <http://ipst.pt/index.php/pt/circ-sangue>.
- 92- Gomes, Emília. Caracterização dos dadores de sangue na RAM: prevalência fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e Rh. Escola Superior de Saúde. Politecnico do Porto.2020
- 93- Müllhaupt B, Niederhauser C. Hepatitis E blood donor screening - More than a mere drop in the ocean? *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):8-10. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.007. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29705241.
- 94- Yrondi, A., Salles, J., Péron, JM, Sporer, M., Taib, S., Gallini, A., Noilhan, C., Dimeglio, C., Entajan, F., Crequy, M., Izopet, J., & Schmitt, L. (2019). A prevalência de hepatite E em uma coorte de pacientes com comportamento de injeção que vicia. *Fronteiras em psiquiatria*, 10, 832. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00832>.
- 95- EASL. Screening of blood donations for hepatitis E vírus. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-Policy-Statement-on-the-Screening-of-Blood-Donations-for-VHE.pdf>.
- 96- Viktoria Thodou, Birgit Bremer, Olympia E. Anastasiou, Markus Cornberg Benjamin Maasoumy, Heiner Wedemeyer. 2020. Desempenho do ensaio VHE

- qualitativo Roche na plataforma cobas 6800 para medição quantitativa de RNA VHE. Journal of Clinical Virology, DOI: 10.1016 / j.jcv.2020.104525.
- 97- HEV IgM – ELISA. Ensaio imunoenzimático (ELISA) para a determinação de anticorpos IgM para o vírus da hepatite E em plasma e soro humano.DIA.PRO. Available from: <https://www.diapro.it/products/hev-igm-elisa/>.
- 98- HEV IgG – ELISA. Ensaio imunoenzimático (ELISA) para a determinação qualitativa de anticorpos IgG contra o vírus da hepatite E em plasma e soro humano. Available from: <https://www.diapro.it/products/hev-igg-elisa/>.
- 99- Cobas ® HEV para uso nos sistemas cobas ® 6800. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-hev.html>.
- 100- Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial [Internet]. 2013. Available from: <https://ispup.up.pt/docs/declaracao-de-helsinquia.pdf>.
- 101- Assembleia da república [Internet]. Diário da República. 2019. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/123813850>.

**Parecer do Conselho de Ética (CE) da Escola Superior de Tecnologia da
Saúde de Lisboa (ESTeSL).**

Referência interna do projeto: CE-ESTESL-Nº.31-2020

REFERÊNCIA INTERNA DO PROJETO: CE-ESTeSL-Nº.31-2020 - Luz Marina Pedra Fernandes Lobato

TÍTULO DO DE PROJETO: Determinação da prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores de sangue da R.A.M.

TIPO DE PROJETO/ESTUDO: Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Luz Marina Pedra Fernandes Lobato

ORIENTADORES: Maria do Céu Leitão

INSTITUIÇÃO PROMOTORA: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa/IPL

EQUIPA: na

INSTITUIÇÃO(ÕES) ENVOLVIDAS: Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira-Serviço de Sangue e Medicina Transfusional-Hospital Dr. Nélio Mendonça

RECEBIDO: 7 maio 2020

Exma. Senhora Professora Maria do Céu Leitão

Exma. Senhora Dra. Luz Marina Pedra Fernandes Lobato

A Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (CE-ESTeSL) aprovou por unanimidade a emissão de parecer favorável.

Lembramos ainda que todos os estudos que envolvem a autorização dos participantes e a recolha de amostras e dados anonimizados e/ou codificados têm de cumprir com o estabelecido no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados de 27 de abril de 2016.

Por último, solicita-se também que, ao abrigo do artº 19 da Lei 21/2014 de 16 de abril e do disposto no nº23 da atual versão da Declaração de Helsínquia, dê igualmente conhecimento ao Conselho de Ética da ESTeSL do relatório final com as conclusões do estudo, de eventuais alterações ao protocolo de investigação e demais informações tidas por relevantes.

Aproveitamos ainda para desejar o maior sucesso no desenvolvimento deste trabalho.

Com os melhores cumprimentos,

Profª. Adjunta Rute Borrego

Presidente da Comissão de Ética da ESTeSL

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Av. D. João II, lote 4.69.01, 1990-096 Lisboa

Tel. 218 980 447; Fax. 218 980 460

Anexo II

**Parecer da Comissão de Ética para a Saúde e da Comissão Científica e de
investigação do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira,
EPERAM.**

C/Conhecimento
Dr. Bruno Freitas

Exma. Senhora
Dra. Luz Marina Fernandes Lobato
marinalobato_acsp@hotmail.com
jbrunofreitas@gmail.com

Sua Referência:

Sua Comunicação:

N/ Ofício:

Serviço de Saúde da RAM, EPERAM

SAÍDA

S.21000497 2021/01/20

Assunto: Projeto de Investigação: “Determinação da Prevalência de Anticorpos contra Vírus da Hepatite E numa População de Dadores de Sangue da Região Autónoma da Madeira”

Na sequência do vosso pedido de 13.04.2020, sobre o assunto mencionado em epígrafe, informamos Vossa Exa. que o pedido de autorização para a realização de estudo/projecto de investigação, mereceu parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde e da Comissão Científica e de Investigação do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, EPERAM, os quais se anexam.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente do Conselho de Administração


Rafaela Fernandes

CA/IS

Apêndice I

Consentimento Informado, Livre e Esclarecido para participação em investigação

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

(De acordo com a Declaração de Helsínquia e a Convenção de Oviedo e em concordância com a Lei n.º 58/2019 de 8 de agosto da Proteção de Dados)

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

“DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE E NUMA POPULAÇÃO DE DADORES DE SANGUE DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA”.

Este estudo pretende avaliar a prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores de sangue da Região Autónoma da Madeira.

Deste modo, para os procedimentos laboratoriais, a decorrerem no Serviço de Sangue e Medicina Transfusional do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, iremos proceder à recolha de amostra de sangue no ato da colheita da dádiva de sangue, após assinatura voluntária e esclarecida do consentimento. Todos os participantes deverão ter uma idade igual ou superior a 18 anos. No laboratório de virologia e biologia molecular serão utilizados métodos de ELISA e PCR. As amostras serão eliminadas imediatamente após processamento laboratorial.

A participação neste projeto de investigação é voluntária e livre, sem custos associados. O participante tem o direito de recusar a qualquer instante a sua participação no estudo, sem que daí possam resultar quaisquer prejuízos e sem que seja comprometida a confidencialidade e privacidade dos dados obtidos até então.

Toda a informação fornecida é confidencial e será utilizada apenas para responder aos objetivos descritos. A informação que permite a identificação do participante (nome e contacto) será codificada e arquivada no Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, de acordo com o Decreto-lei nº 267/2007, e apenas será acessível ao investigador responsável pelas colheitas de material biológico e processamento laboratorial. De acordo com as regras nacionais de proteção de dados, toda a informação recolhida poderá ser posteriormente modificada, apagada, atualizada ou retirada pelo participante / tutor legal, sendo o prazo de guarda dos dados de 5 anos. O participante tem o direito de apresentar reclamação junto da Comissão Nacional de Proteção de Dados, caso assim se justifique.

Este estudo terá a duração de 12 meses e os resultados serão divulgados em formato de Tese de Mestrado, artigos científicos a serem publicados em revistas nacionais e internacionais com revisão de pares, congressos e encontros científicos nacionais e internacionais, sem nunca comprometer a confidencialidade dos participantes.

No final do estudo serão emitidas recomendações de acordo com os resultados obtidos relativamente à prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores de sangue da Região Autónoma da Madeira.

O investigador responsável pelo tratamento dos dados e sua proteção é Dra. Luz Marina Pedra Fernandes Lobato telf. +351 291705752 | E-mail: 245702@alunos.estesl.ipl.pt.; Encarregado de Proteção de Dados da ESTeSL/IPL: Nuno Pires Telf. +351 210 464 700/ +351 210 464 708 E-mail: npires@net.ipl.pt

Assinatura do investigador responsável: _____ Lisboa, ____ de _____ de 20__

Identificação do participante

Nome: _____ Telefone: _____
 Local de trabalho: _____ Correio
 Dador nº: _____ Colheita nº _____ eletrónico: _____

Código do participante: _____ (a preencher pelo investigador)		Rubrica
1	Li a informação ao participante "Informações para participantes" fornecido. Tive oportunidade de analisar as informações, de colocar as questões que julguei necessárias e de obter respostas satisfatórias.	
2	Tomei conhecimento de que a minha participação é voluntária e de que posso desistir em qualquer altura, sem necessidade de justificação e sem prejuízo para os meus direitos assistenciais ou legais. A equipa de investigação mantém o direito, contudo, de utilizar quaisquer amostras colhidas antes da desistência, de forma confidencial.	
3	A equipa de investigação poderá entrar em contacto comigo durante o horário de trabalho para colher amostras e recolher informações pessoais depois de eu ter dado o meu consentimento para participar neste estudo.	
4	Autorizo a equipa de investigação a transferir as minhas amostras e/ou dados pessoais, de forma codificada para proteger a minha identidade, com fim de as analisar.	
5	Autorizo a equipa de investigação a conservar as minhas amostras e dados pessoais para futuros estudos que receberam aprovação ética.	
6	Os meus dados de contacto podem ser conservados <u>exclusivamente</u> para esta finalidade e não serão divulgados a terceiros.	
7	Tenho conhecimento de que não receberei qualquer contrapartida financeira pela participação neste estudo.	
8	Fui informado de que receberei informações sobre os meus resultados. Além disso, quando o estudo estiver concluído, receberei o resumo dos resultados coletivos finais do estudo. Desejo receber o resumo por correio eletrónico/correio no seguinte endereço: _____	

Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira **assinar este documento**.

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela pessoa que acima assina. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo investigador, tomei conhecimento do direito de apresentar reclamação junto da Comissão Nacional de Proteção de Dados, caso assim se justifique.

Data: _____ de _____ de 20____

Nome completo do participante:

Assinatura do participante:

Agradecemos a sua colaboração e estamos disponíveis para fornecer informação adicional ou esclarecer eventuais dúvidas.

Investigador Responsável: Dra. Luz Marina Pedra Fernandes Lobato Telf. +351 291 705 752 | E-mail: 245702@alunos.estesl.ipl.pt

Orientador ESTESL: Dra. Maria do Céu Leitão Telf. +351 210 464 700/ +351 210 464 708 E-mail: mcleitao@estesl.ipl.pt

Orientador SESARAM: Dra. Joana Lucas Telf. +351 291 705 752

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Serviço de Sangue e Medicina Transfusional – SESARAM, E.P.E

**ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE TRÊS PÁGINAS E FEITO EM DUPLICADO:
UMA VIA PARA O INVESTIGADOR, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE**

Apêndice II

COMO PARTICIPAR NO ESTUDO?

- A participação no estudo é voluntária.
- O dador é livre de recusar participar e tem o direito de desistir do estudo em qualquer momento sem que isso implique qualquer perda de benefícios/cuidados de saúde a que tenha direito.

COMO SE PROCESSA O ESTUDO?

- Obtenção do consentimento informado aos dadores que queiram participar no estudo.
- Preenchimento de questionário epidemiológico.
- No ato da colheita de sangue total, será colhida uma amostra de sangue total em tubo seco que será utilizada para a pesquisa laboratorial do VHE, a ser realizada no Laboratório de Virologia do SSMT.
- Realização da pesquisa da Hepatite E nas amostras dos dadores que aceitaram participar no estudo.
- Análise e discussão dos resultados obtidos.
- Conclusões do estudo.

QUAIS SÃO AS MAIS-VALIAS DESTE ESTUDO?

Ao relacionar os resultados obtidos e comprovando que a prevalência do VHE na população de dadores da R.A.M. é relevante para a prática clínica da medicina transfusional, será necessário a implementação do teste de pesquisa de VHE como sendo de rastreio numa população de dadores de sangue.

Assim sendo, estará a contribuir para:

- Controlar e monitorizar o Vírus da Hepatite E como doença emergente.
- Contribuir para a avaliação epidemiológica de uma população de dadores.
- Contribuir para a reavaliação do processo de realização de análises às dádivas de sangue.
- Contribuir para a possibilidade de implementação da pesquisa de Vírus da hepatite E como teste de rastreio numa população de dadores após a sua avaliação epidemiológica.

Dúvidas?

Qualquer dúvida e/ou esclarecimentos queira por favor contactar:

Investigador Responsável:
Dra. Luz Marina Pedra Fernandes Lobato
Telefone. +351 291 705752 |
e-mail: 245702@alunos.estesl.ipl.pt

MUITO OBRIGADO!!!



PROJETO DE INVESTIGAÇÃO
"DETERMINAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS
CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE E NUMA POPULAÇÃO DE
DADORES DE SANGUE DA
REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA"
FOLHETO INFORMATIVO PARA OS DADORES DE SANGUE

COMO PARTICIPAR NO ESTUDO?

- A participação no estudo é voluntária.
- O dador é livre de recusar participar e tem o direito de desistir do estudo em qualquer momento sem que isso implique qualquer perda de benefícios/cuidados de saúde a que tenha direito.

COMO SE PROCESSA O ESTUDO?

- Obtenção do consentimento informado aos dadores que queiram participar no estudo.
- Preenchimento de questionário epidemiológico.
- No ato da colheita de sangue total, será colhida uma amostra de sangue total em tubo seco que será utilizada para a pesquisa laboratorial do VHE, a ser realizada no Laboratório de Virologia do SSMT.
- Realização da pesquisa da Hepatite E nas amostras dos dadores que aceitaram participar no estudo.
- Análise e discussão dos resultados obtidos.
- Conclusões do estudo.

QUAIS SÃO AS MAIS-VALIAS DESTE ESTUDO?

Ao relacionar os resultados obtidos e comprovando que a prevalência do VHE na população de dadores da R.A.M. é relevante para a prática clínica da medicina transfusional, será necessário a implementação do teste de pesquisa de VHE como sendo de rastreio numa população de dadores de sangue.

Assim sendo, estará a contribuir para:

- Controlar e monitorizar o Vírus da Hepatite E como doença emergente.
- Contribuir para a avaliação epidemiológica de uma população de dadores.
- Contribuir para a reavaliação do processo de realização de análises às dadas de sangue.
- Contribuir para a possibilidade de implementação da pesquisa de Vírus da hepatite E como teste de rastreio numa população de dadores após a sua avaliação epidemiológica.

Dúvidas?

Qualquer dúvida e/ou esclarecimentos queira por favor contactar:

Investigador Responsável:
Dra. Luz Marina Pedra Fernandes Lobato
Telefone: +351 291 705752 |
e-mail: 245702@alunos.estesl.ipl.pt

MUITO OBRIGADO!!!

Apêndice III

Inquérito epidemiológico a dadores de sangue

INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO A DADORES DE SANGUE

N.º FU: _____

IDENTIFICAÇÃO:

1. Idade: _____ Anos
2. Sexo: Masculino _____ Feminino _____
3. Qual o ano de escolaridade que frequenta ou o último que frequentou, mesmo que incompleto?
 - Pré - escolar (a partir dos 3 anos) _____
 - 1.º, 2.º, 3.º ou 4.º ano (antiga instrução primária) _____
 - 5.º ou 6.º ano (antigo ciclo preparatório) _____
 - 7.º, 8.º ou 9.º ano (antigo 3.º, 4.º e 5.º liceal) _____
 - 10.º, 11.º ou 12.º ano (antigo 6.º e 7.º liceal/ano propedêutico) _____
 - Ensino pós-secundário (Cursos de especialização tecnológica, nível IV) _____
 - Bacharelato (inclui antigos cursos médios) _____
 - Licenciatura _____
 - Mestrado _____
 - Doutoramento _____

LOCAL DE RESIDÊNCIA:

4. Indique o concelho de residência: _____
5. Tem criação de animais na sua residência? Sim _____ Não _____
6. Se respondeu sim, indique quais os animais de criação que possui:
 - Aquicultura (Pekes: trutas, doradas; algas; crustáceos: marisco ou moluscos) _____
 - Aves de caça _____
 - Coelhos _____
 - Galinhas _____
 - Hámsteres _____
 - Ovelhas _____
 - Porcos _____

HÁBITOS ALIMENTARES:

7. A sua alimentação inclui o consumo dos seguintes alimentos:

TIPO DE ALIMENTO	SIM	NÃO
ÁGUA DA TORNEIRA		
ÁGUA ENGARRAFADA		
CARNE DE AVES		
CARNE DE PORCO		
CARNE DE VACA		
CARNES DE CAÇA		
ENCHIDOS		
MARISCOS		
SUSHI /PEIXE CRU		
VEGETAIS CRUS		

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO:

Determinação da prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores de sangue da Região Autónoma da Madeira

INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO A DADORES DE SANGUE

8. Se respondeu sim ao consumo de carne/peixe/legumes/ indique como os consome?

Bem cozido _____

Mal cozido _____

Cru _____

9. Consumo de bebidas alcoólicas:

Nunca _____

1 vez por semana _____

2 a 3 vezes por semana _____

4 a 5 vezes por semana _____

Todos os dias _____

DESLOCAÇÕES PARA FORA DE PORTUGAL:

10. Nos últimos 12 meses viajou para fora do território português? Sim _____ Não _____

11. Se respondeu sim, indique o(s) país(es) que visitou no último ano:

SINTOMATOLOGIA:

12. Alguma vez lhe foi diagnosticado Hepatite (Doença do fígado)? Sim ___ Não _____

Se sim quando? _____

13. Alguma vez teve os seguintes sintomas: perda de apetite, mal-estar, náuseas, vômitos, febre, seguidos de pele de cor amarelada? Sim _____ Não _____

Se sim quando? _____

A PREENCHER PELOS SERVIÇOS:

• Anti- HEV IgM: _____

• Anti- HEV IgG: _____

• RNA HEV : _____

DATA: _____

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO:

Determinação da prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite E numa população de dadores de sangue da Região Autónoma da Madeira

