

## Hepatite E crônica - relato de um caso brasileiro

### Chronic hepatitis E – a brazilian case report

KATIA CRISTINA KAMPA<sup>1</sup>, JULIANA AYRES DE ALENCAR ARRAIS GUERRA<sup>2</sup>, DAPHNE BENATTI GONÇALVES MORSOLETTO<sup>3</sup>, MARIANA FAUCZ MUNHOZ DA CUNHA<sup>4</sup>, JUSSARA SOARES FONTES DE SOUZA<sup>5</sup>, MÔNICA MARIA GOMES DA SILVA<sup>6</sup>, ANA PAULA PERCICOTE<sup>7</sup>, CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES<sup>8</sup>, ALCINDO PISSAIA JUNIOR<sup>9</sup>

#### RESUMO

Hepatite é a quinta forma conhecida de hepatites humanas virais. Apesar de ser muito incomum em nossa prática clínica, a incidência em países ocidentais vem aumentando. O vírus da Hepatite E (HVE) pode estar relacionado à doença aguda, falência hepática, hepatite crônica e cirrose. O HVE é um RNA vírus, com 5 genótipos descritos (1, 2, 3, 4 e 5), sendo que quatro deles podem afetar humanos. Além das manifestações hepáticas, o genótipo 3 pode também levar a manifestações extra-hepáticas, como alterações neurológicas, renais e reumatológicas. O diagnóstico pode ser difícil porque existem poucos testes validados e ainda com baixa sensibilidade e especificidade. A hepatite aguda não precisa ser tratada, já a hepatite E crônica deve ser tratada. Relatamos aqui um caso brasileiro de Hepatite E crônica em um paciente imunossuprimido.

**Unitermos:** Hepatite E, Hepatite E Crônica, Imunossupressão, Transplante.

#### SUMMARY

Hepatitis E is the fifth known form of human viral hepatitis. Although not very common in our clinical practice, the incidence in Western countries is increasing. Hepatitis E virus (HEV) may be related to acute illness, liver failure, chronic hepatitis and cirrhosis. HEV is an RNA virus, with 5 described genotypes (1,2,3,4,5), 4 of them can affect

humans. Besides liver manifestations, genotype 3 is also related to extra-hepatic manifestations, such as neurological, renal and rheumatological. The diagnosis may be difficult because of the low availability of tests and due to low sensibility and specificity. The acute illness does not have to be treated, but the chronic one does. We present here a Brazilian case of chronic hepatitis E in an immunosuppressed patient.

**Keyword:** Hepatitis E, Chronic Hepatitis E, Immunosuppression, Transplantation.

#### INTRODUÇÃO

A Hepatite E é a quinta hepatite viral humana conhecida e é, provavelmente, a causa mais comum de hepatite aguda e icterícia no mundo.<sup>1-3</sup> Apesar de ser uma causa importante de hepatite, o vírus da hepatite E é, ainda hoje, pouco estudado, com mecanismos de replicação e patogênese pouco compreendidos.<sup>4</sup>

Foi inicialmente identificada em 1980, como Hepatite não A, não B. Em 1983, o virologista russo Mikhail Balayn visualizou o vírus através da imunomicroscopia eletrônica ao examinar suas próprias fezes, após autoadministração de material contaminado.<sup>1,5</sup>

A incidência de Hepatite E aguda é estimada em 3 milhões de casos humanos por ano no mundo, com cerca de 70

**1.** Gastroenterologista pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Médica do Hospital das Clínicas da UFPR e do Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba - PR - Brasil. **2.** Gastroenterologista pela UFPR, Residência Médica em Hospitais da Alemanha (Stuttgart, Frankfurt e Hannover) e Médica no Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba - Brasil. **3.** Gastroenterologista pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC) e Residência no Hospital de Clínicas da UFPR e o Hospital Nossa Senhora das Graças - Brasil. **4.** Nefrologista pela UFPR e Residência em Pediatria pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). **5.** Nefrologista pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Residência em Nefrologia Pediátrica no Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba-PR- Brasil. **6.** Infectologista pela UFPR e Pós-Graduanda da Disciplina de Doenças Infecciosas da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina. **7.** Professora e Doutorado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia pela UFPR. **8.** Gastroenterologista, Hepatologista e com Doutorado em Medicina Interna pela UFPR. **9.** Professor de Gastroenterologia da PUC-PR e Mestrado em Biologia Celular pela Universidade de Paris. **Endereço para correspondência:** Katia Cristina Kampa - Rua Fernando Suckow, 40 - Araucária - PR - CEP 83702-200 **e-mail:** katia\_kampa@yahoo.com.br. **Enviado em:** 29/05/2017. **Aprovado em:** 14/07/2017.

mil óbitos.<sup>6</sup> A maioria dos casos ocorre em países endêmicos, porém tem aumentado o número de casos em países industrializados.<sup>6</sup> A soroprevalência de vírus da Hepatite E é alta em países em desenvolvimento, como Índia e Sudeste Asiático, de 27-80%.<sup>1,6</sup> Surpreendentemente, alguns estudos em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Reino Unido, mostraram inesperada elevada soroprevalência de 21-25% e apontam como possíveis razões: infecção subclínica, exposição a animais, reatividade sorológica cruzada com outros agentes ou falso positivo.<sup>6</sup> A mortalidade da doença aguda é entre 1% e 4%, com risco sendo maior em gestantes e imunodeficientes.<sup>6</sup>

## OBJETIVO

Relatar um caso de Hepatite E crônica em paciente transplantado renal, confirmado por sorologia e carga viral no Brasil.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 20 anos de idade, submetido a transplante renal aos 9 anos; aos 7 anos de idade, apresentou quadro de Síndrome Hemolítica Urêmica, evoluindo com doença renal crônica e necessidade de hemodiálise. Foi submetido a transplante renal intervivos, tendo o pai como doador. Na evolução apresentou plaquetopenia e vasculite cerebral, necessitando tratamento com rituximabe (há 5 anos sem essa medicação).

Há 2 anos iniciou quadro de paraparesia espástica progressiva, sendo diagnosticada doença desmielinizante e indicado uso de imunoglobulina, a qual usou por 2 anos (há 3 meses sem esse tratamento).

Desde o transplante renal apresenta alteração de transaminases hepáticas, com investigação não elucidativa e sem melhora dos níveis mesmo após troca de imunossupressão (ciclosporina por tacrolimus) e suspensão de rituximabe. Atualmente em uso de tacrolimus 3 mg/dia, micofenolato sódico 1080 mg/dia, enalapril 20 mg/dia, baclofeno 10mg/dia e alendronato sódico 70 mg/semana.

Após primeira consulta no serviço, optado por internamento para investigação dos quadros neurológico e hepático. Realizados diversos exames, entre eles punção de líquor (LCR) com PCR positivo para Epstein Barr Virus (EBV). Tratado com ganciclovir (1500mg/dia, por 14 dias), mas sem melhora das alterações neurológicas e hepáticas.

Na investigação foram realizadas pesquisa de Hepatites virais A, B e C (sorologia e carga viral), pesquisa de doenças autoimunes, doenças de depósito com alvo o fígado e outras doenças infecciosas, com resultados negativos.

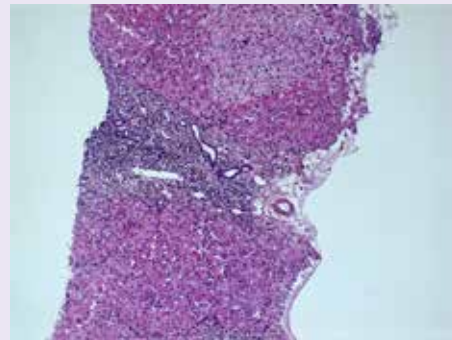
Os exames laboratoriais e complementares tiveram os seguintes resultados: TGP 181U/L (VR:54), TGO 144 U/L (34),

TAP 10,2 segundos, RNI 0,86, FA 83 U/L (126), gama-GT 350 U/L (48), BT 0,7mg/dL, BD 0,2 mg/dL, creatinina 1,9 mg/dL (1,5 mg/dL), ecografia de abdômen com sinais de hepatopatia crônica, endoscopia digestiva alta com esofagite não erosiva e ausência de varizes esofágicas.

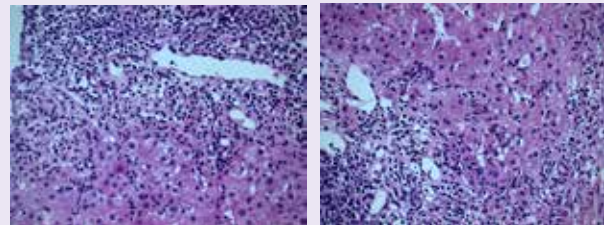
A biópsia hepática foi realizada e apresentou as seguintes características: onze espaços porta, arquitetura lobular alterada por alargamento portal às custas de acentuado infiltrado inflamatório crônico, com extravasamento de linfócitos pela placa limitante e por depósito fibroso, constituindo septos alongados com esboços nodulares nítidos. Hepatite crônica de interface acentuada com atividade inflamatória e fibrose portal grau III/IV (figuras 1 e 2).

Tecido hepático com arquitetura lobular alterada pelo esboço de nódulos decorrente da expansão fibrosa dos espaços-porta, com a formação de septos porta-porta e porta-centro. Nota-se moderado infiltrado linfocitário portal e septal com extravasamento de linfócitos para a interface e focos de necrose em saca-bocados. Vasos e ductos portais preservados.

**Figura 1. Parênquima hepático, evidenciado moderado infiltrado linfocitário portal associado à expansão fibrosa do espaço-porta (HE, 40x).**



**Figura 2. A e B. Há extravasamento de linfócitos para a interface extensa e focos de necrose em saca-bocados (HE, 400x).**



Na investigação do caso, foi solicitada sorologia para hepatite E com anti-HVE positivo (IgM 3,9, e IgG 5,2). Em seguida, solicitado PCR de HVE RNA quantitativo com resultado po-

sitivo: 10.401,03 UI/ml (4,02 log/ml), sendo o exame realizado na Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro - RJ. Após o diagnóstico, iniciado ribavirina 250 mg ao dia, com plano de aumento progressivo, mantendo acompanhamento ambulatorial. Paciente mantém acompanhamento para elucidação do quadro neurológico, que pode estar relacionado com o quadro da Hepatite E.

## VIROLOGIA

O vírus da Hepatite E é pequeno, com 27-34nm de diâmetro, não envelopado, contendo cadeia de RNA simples.<sup>1,7,8</sup> Ele se replica no citoplasma das células<sup>8,9</sup>, podendo se replicar em hepatócitos, células do intestino delgado e cólon, e linfonodos.<sup>9</sup>

Apresenta 3 regiões de leitura aberta descontínuas e parcialmente sobrepostas, chamadas de ORF (Open Reading Frame).<sup>8,10</sup> Destas regiões, a ORF1 é a maior e codifica proteínas não estruturais, contendo diversos domínios conservados. Já a ORF2 codifica a proteína do capsídeo viral, enquanto a ORF3 codifica pequena fosfoproteína de função incerta.<sup>7</sup> A proteína do capsídeo é altamente imunogênica e anticorpos contra ela neutralizam, e são protetores.

A doença hepática causada pela infecção do vírus da Hepatite E é principalmente uma consequência de respostas imunes, humoral e celular, uma vez que o vírus da Hepatite E é, na maioria das circunstâncias, não citopático.<sup>11</sup> Cinco genótipos de HEV foram descritos, dos quais os genótipos 1 a 4 infectam seres humanos<sup>1,5,6,7</sup>, enquanto o genótipo 5 só é conhecido por infectar aves.

Os 4 genótipos acima são alocados em 2 grupos:<sup>1</sup>

Hepatite E epidêmica: inclui genótipos 1 e 2, que são considerados vírus humanos, causam as epidemias de hepatites. A transmissão é, principalmente, por água contaminada e fecal-oral.

Hepatite E autóctone/endêmica: inclui os genótipos 3 e 4, que são considerados vírus suínos (comum em porcos domésticos e selvagens), infectando humanos como hospedeiro acidental. Por isso, considerado zoonose. Os casos de Hepatite E crônica são causados habitualmente pelo vírus de genótipo 3, apesar de haver relato de um caso de Hepatite E crônica pelo genótipo 4.<sup>6</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Baseado em soroprevalência, estima-se que um terço da população mundial tenha sido infectado com vírus da hepatite E.<sup>12</sup>

O período médio de incubação da Hepatite E é de 40 dias e a maior taxa de acometimento está entre 15 e 40 anos de idade.<sup>12</sup> Acomete mais homens que mulheres, com proporção de 2:1 em países em desenvolvimento e > 3:1 em países desenvolvidos.<sup>9</sup>

No Brasil, os dados sobre a soroprevalência de Hepatite E são limitados. Embora o país seja classificado como região de endemia moderada para Hepatite E, a maioria dos estudos é antiga ou não pode ser comparada adequadamente por terem pequeno número de casos ou metodologias diferentes.

Passos-Castilho *et al* avaliaram retrospectivamente todos testes para Hepatite E realizados em um grande laboratório, em São Paulo, entre 1998 e 2013. Concluíram que as taxas de soroprevalência e detecção da Hepatite E parecem ter aumentado nos últimos anos e sugerem que elas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de hepatites no Brasil.<sup>13</sup> Estudo com alimentos derivados de carne de porco no Brasil encontrou 36% de positividade para HEV (genótipo 3), o que pode ser uma possível fonte de contaminação.<sup>14</sup>

Em relação à transmissão, o vírus da Hepatite E é excretado nas fezes de pessoas infectadas e é transmitido pelas seguintes rotas<sup>7,15</sup>: transmissão fecal-oral por contaminação de água potável por fezes; transmissão alimentar pela ingestão de alimentos provenientes de animais infectados; transmissão zoonótica através da exposição humana a fluidos corporais de animais infectados; transmissão através da transfusão de produtos sanguíneos contaminados<sup>16</sup>, e transmissão vertical (materno-fetal). Destes, o mais comum é através de água contaminada.<sup>4</sup> Existem os reservatórios zoonóticos, entre eles suínos, ratos e aves.<sup>17</sup>

Sabe-se que mulheres grávidas que adquirem o vírus da Hepatite E estão mais propensas à doença grave e fulminante<sup>1,7,17</sup>, porém o motivo não é totalmente esclarecido. A mortalidade da Hepatite E nesta população chega a 20%<sup>2,5,9,12</sup>, geralmente no terceiro trimestre.<sup>9</sup> A morte ocorre por problemas obstétricos, incluindo hemorragia ou eclâmpsia, ou por insuficiência hepática fulminante.<sup>9</sup>

A mortalidade da Hepatite E aguda é 1-4%.<sup>1,2,5,6,7</sup> No entanto, talvez haja viés neste dado, uma vez que vários estudos só incluíram pacientes hospitalizados. Já em estudos de pesquisas populacionais em surtos, a taxa de mortalidade observada foi 0,07-0,6%.<sup>7</sup>

## CLÍNICA

O curso e a apresentação clínica da Hepatite E é bastante variável.<sup>11,18</sup> Os mecanismos detalhados que levam aos diferentes desfechos clínicos na Hepatite E são apenas parcialmente entendidos. Sabe-se que tanto fatores virais (genótipo

e dose do inóculo) quanto fatores do hospedeiro (presença de doença hepática prévia, gestação e polimorfismos genéticos distintos) determinam o curso da infecção.<sup>11</sup>

Na maioria dos casos, a Hepatite E causa doença autolimitada, que dura de alguns dias a semanas, com média de 4-6 semanas.<sup>18</sup> No entanto, em países desenvolvidos, pode causar doença crônica com progressão rápida para cirrose, principalmente em pacientes transplantados, pacientes com malignidades hematológicas requerendo quimioterapia e pacientes com HIV.<sup>9</sup>

Seguindo um período de incubação entre 2 e 6 semanas, aparecem os sintomas comuns de hepatite, como febre, náusea, dor abdominal, vômito, anorexia, mal-estar e hepatomegalia.<sup>9,18</sup> A icterícia ocorre em cerca de 40% dos casos em países em desenvolvimento e em até 75% dos casos nos países desenvolvidos.<sup>9</sup> O período de sintomas e icterícia pode durar dias ou muitas semanas.<sup>1</sup> Além disso, a Hepatite E pode levar à insuficiência hepática aguda e deve ser lembrada no diagnóstico diferencial.<sup>19,20</sup>

Nas regiões hiperendêmicas, a maioria dos casos apresenta quadro de hepatite icterícia aguda, autolimitada e com resolução espontânea (clearance viral dentro de 1 a 3 meses). O quadro dura geralmente poucas semanas, embora alguns casos apresentem doença colestática prolongada. Além disso, a infecção assintomática também é comum nestas áreas.

Alguns pacientes podem apresentar doença grave, com possível evolução para hepatite fulminante. Em pacientes com doença hepática crônica prévia, há risco maior de prognóstico ruim. Nestes casos, muitas vezes a doença crônica de base era desconhecida/silenciosa e o diagnóstico só é feito quando a Hepatite E se sobrepõe.<sup>6,7</sup>

Nas regiões de baixa endemia, a maioria dos casos é reconhecida durante a investigação de uma hepatite inexplicada e esporádica.<sup>7</sup> Os sintomas são similares aos de regiões hiperendêmicas. Alguns pacientes apresentam sintomas inespecíficos ou elevação assintomática de transaminases. Nestas áreas, a maioria dos pacientes é de adultos ou idosos<sup>9</sup> e, muitas vezes, os pacientes têm outras doenças associadas.

Alguns casos de cronificação de Hepatite E têm sido relatados, resultando em transaminases persistentemente elevadas, lesão hepática progressiva e cirrose. Ocorre principalmente em imunossuprimidos, por exemplo, transplantados de órgãos sólidos, HIV positivo com CD4 baixo, malignidades hematológicas recebendo quimioterapia.<sup>1,6,21</sup> No entanto, há casos relatados em imunocompetentes.<sup>1,6,22</sup> A doença crônica tem sido descrita quase exclusivamente pelo genótipo 3, no entanto, há um relato de doença crônica em criança pelo genótipo.<sup>4,6,7</sup>

Manifestações extra-hepáticas da Hepatite E podem ocorrer nas fases aguda e crônica. Entre elas, as complicações neurológicas são as mais comuns.<sup>6</sup>

Em estudo com 126 pacientes com infecção aguda e crônica por hepatite E, 5,5% tiveram manifestações neurológicas.<sup>6,9</sup> As manifestações descritas neste estudo foram sinais piramidais bilaterais, ataxia, miopatia proximal, encefalite, disfunção cognitiva, polineuropatia desmielinizante periférica e neuropatia sensorial dolorosa periférica. Em 4 pacientes com a doença crônica foi detectado RNA do vírus da Hepatite E no líquido.

Interessante que, ao clonarem o material genético encontrado no líquido, notaram compartimentalização de “quasispecies”, sugerindo que a lesão neurológica nestes casos deve estar associada a variantes neurotrópicas emergentes. No entanto, ainda não são conhecidos o mecanismo e a patogênese das manifestações neurológicas na Hepatite E.<sup>23</sup> Outras manifestações neurológicas já descritas: síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, mielite transversa aguda e meningoencefalite aguda.<sup>9,21</sup>

Além disso, complicações renais (glomerulonefrite membranoproliferativa, recidiva de nefropatia por IgA e crioglobulinemia)<sup>24</sup> e reumatológicas (artralgia, mialgia, rash cutâneo) também são relatadas.<sup>6</sup> Pancreatite aguda e doenças hematológicas (trombocitopenia e anemia aplásica) já foram descritas em associação à Hepatite E aguda.<sup>9</sup>

## DIAGNÓSTICO

A Hepatite E é uma doença subdiagnosticada, em parte devido ao uso de testes sorológicos com baixa sensibilidade.<sup>9</sup>

O diagnóstico pode ser feito de forma indireta, por meio da detecção de anticorpos contra vírus da Hepatite E no soro, ou de forma direta, por meio da visualização do genoma do vírus no sangue ou em outros fluidos corporais.<sup>9</sup> Não há teste sorológico genótipo-específico.<sup>9</sup>

Um estudo determinou a cinética dos anticorpos anti-Hepatite E. Na fase de sintomas, os níveis de anticorpos anti-Hepatite E já atingiram o pico, permanecendo nestes níveis por 8 semanas. Em seguida, níveis de IgM decaem rapidamente, caindo abaixo do nível detectável, na maioria dos pacientes, após 32 semanas. Já os níveis de IgG estavam subindo quando pacientes se apresentavam sintomáticos, atingindo pico 4 semanas após início dos sintomas e se mantendo em níveis elevados por mais de 1 ano. A duração exata da permanência da resposta IgG ainda não é conhecida.<sup>9</sup>



Estes testes para pesquisa de anticorpos anti-Hepatite E estão disponíveis comercialmente, porém nenhum aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration). Infelizmente, a sensibilidade e a especificidade dos testes variam muito, e isto poderia explicar as discrepâncias nas taxas de anticorpos anti-Hepatite E veiculadas em várias publicações. Até os testes serem aprovados pelo FDA, os médicos dependerão de testes localmente disponíveis. Já os testes para pesquisa do RNA viral no soro e fezes são confirmatórios, porém ainda experimentais.<sup>1</sup>

Em relação à viremia, o pico ocorre durante período de incubação e fase sintomática inicial.<sup>9</sup> O RNA da Hepatite E no sangue torna-se indetectável cerca de 3 semanas após início dos sintomas, mas pode ser detectado nas fezes ainda por mais 2 semanas. Não há correlação entre níveis de viremia e intensidade dos sintomas.<sup>9</sup>

Desta forma, o exame inicial para diagnóstico da Hepatite E deve ser o anticorpo anti-Hepatite E IgM, deixando o PCR-RNA vírus Hepatite E para casos suspeitos com anti-hepatite E IgM negativo, especialmente em imunocomprometidos.<sup>7,6,9</sup>

Já a Hepatite E crônica é diagnosticada pela detecção do RNA do vírus da Hepatite E nas fezes ou no soro, após mínimo de 3 a 6 meses do diagnóstico de Hepatite E. Sendo assim, os testes sorológicos IgM e IgG não servem para diagnosticar ou excluir doença crônica.<sup>6</sup> Dados muito recentes, no contexto de pacientes transplantados, observou-se que não há clearance espontâneo do vírus da Hepatite E entre 3 e 6 meses após infecção aguda, e isso sugere que a infecção crônica deveria ser considerada quando a replicação dura mais de 3 meses.<sup>9</sup>

Um estudo mostrou que, ao diagnóstico, as transaminases eram mais baixas nos pacientes que evoluíram para doença crônica (ALT média de 300IU/L na doença crônica e de 1000IU/L na doença aguda.<sup>6</sup>) Não há correlação entre concentração sérica viral e risco de progressão para fibrose.<sup>6</sup>

Biópsias hepáticas de pacientes com Hepatite E aguda mostram um quadro típico de inflamação portal e lobular associada à necrose de hepatócitos. Colestase e proliferação ductular podem também ser observadas em diferentes graus, e até casos de colangite linfocítica destrutiva têm sido relatados.<sup>6</sup> O infiltrado inflamatório celular na Hepatite E aguda não complicada é predominantemente de neutrófilos.<sup>6</sup>

## TRATAMENTO

Várias etapas do ciclo celular do vírus da Hepatite E podem ser potenciais alvos para desenvolvimento de drogas antivirais.<sup>8</sup>

A infecção aguda geralmente não exige tratamento, porém a infecção crônica deve ser tratada por meio da redução da imunossupressão em pacientes transplantados ou pelo uso de terapia antiviral.<sup>9</sup>

Hepatite E crônica pode levar à resolução espontânea em alguns casos, mas também pode levar à rápida progressão para cirrose e óbito.<sup>6</sup> Por isso é importante considerar o tratamento.

Kamar *et al* demonstraram que reduzir imunossupressão que atinge células T ajuda a erradicar Hepatite E nos transplantados, de forma espontânea, em até 1/3 dos casos.<sup>6,9</sup> Nos 2/3 restantes, a terapia antiviral estaria indicada. Todos os dados publicados são baseados em pequenas séries e relatos de casos, uma vez que nenhum estudo randomizado foi realizado.<sup>9</sup> Porém, um risco da redução da imunossupressão é o aumento do risco de rejeição.<sup>18,21</sup>

O uso de interferon peguilado pode ser realizado em transplantados hepáticos e pacientes em hemodiálise, com resposta virológica sustentada. No entanto, o interferon não pode ser usado após transplante de rim, coração e pulmão devido ao risco de rejeição aguda.<sup>9</sup>

Ribavirina, um análogo da guanosina, inibe a replicação de vários vírus de RNA e DNA.<sup>25</sup> Estudos mostraram que ribavirina isolada na dose de 600-800mg/dia por 12 semanas levou a resposta virológica sustentada em, pelo menos, 2/3 dos casos de Hepatite E crônica e dados com resposta em pacientes pós-transplante (rim, fígado, coração, rim e pâncreas, pulmão). Além disso, o sucesso com a ribavirina levou ao uso para também tratar a Hepatite E aguda grave, com resultados promissores.<sup>1,26</sup> O principal efeito colateral da ribavirina foi anemia vista em 54% dos pacientes com 12% necessitando de transfusão sanguínea.<sup>6</sup>

Sendo assim, terapia em monoterapia com ribavirina tem sido empregada, apresentando resultados promissores, tanto em adultos quanto crianças. O mecanismo de ação da ribavirina contra vírus da hepatite E ainda é desconhecido.<sup>9</sup>

Estudos com uso de Sofosbuvir (SOF), uma droga nucleotídea contra o vírus da Hepatite C foi efetiva na inibição da replicação do HVE genótipo 3 *in vitro*; esse efeito é maior se for associação do SOF com ribavirina.<sup>27</sup>

Entretanto, até o momento, tratamento de Hepatite E é experimental, não há guidelines<sup>21</sup>, e nem ribavirina, nem interferon foram aprovados para este uso.<sup>1</sup> Por outro lado, Murali *et al*<sup>6</sup> sugerem como conduta que, inicialmente, a imunossupressão seja reduzida; caso não haja resposta adequada, seja iniciada ribavirina 600-800mg/dia por 3 meses, com monitorização da anemia.

## HEV CRÔNICA E TRANSPLANTE

A Hepatite E crônica tem sido descrita, na maioria dos casos, em imunossuprimidos e pelo genótipo 3<sup>1,6</sup>, com primeiro caso descrito em 2008.<sup>28</sup> Todos os casos descritos são autóctones, não associados a viagens.<sup>9,29</sup> Entre os imunossuprimidos, os casos em transplantados têm sido os mais estudados.<sup>29</sup>

Nos casos de hepatite crônica, as vias de transmissão parecem ser as mesmas da população geral (áreas de baixa endemia), com consumo de carne de porco, carnes de caça e mariscos.<sup>30</sup>

Estudos em pacientes monitorados após transplante de órgãos sólidos mostraram que a infecção crônica por Hepatite E desenvolveu em 2/3 dos pacientes que adquiriram Hepatite E. A redução da imunossupressão levou ao clearance viral espontâneo em 1/3 dos pacientes.<sup>1,9</sup> Além disso, a Hepatite E crônica também foi suscetível à terapia antiviral.<sup>1</sup>

Nos pacientes com doença crônica, os níveis de transaminases são elevados, em torno de 300 IU/L, porém bem menores que os níveis encontrados em imunocompetentes, em torno de 1000-3000 IU/L.<sup>9</sup> Além disso, tem sido observado que a evolução da fibrose é mais rápida nos pacientes transplantados (hepático ou outro órgão) com hepatite E crônica, levando à cirrose em 2-3 anos.<sup>31,32</sup> Ademais, a evolução para fibrose é inclusive mais rápida que a observada nos casos de recorrência de hepatite C após transplante.<sup>9</sup>

Deve-se lembrar que a detecção tanto de anticorpos anti-Hepatite E IgM quanto IgG pode ser bastante tardia em indivíduos sendo tratados com imunossupressão tripla, com inibidores de calcineurina, esteroides e micofenolato<sup>31</sup>; por isso, o PCR-RNA deve ser usado para diagnóstico.

## CONCLUSÃO

A Hepatite E constitui uma importante causa de hepatite viral aguda em todo o mundo, sendo a principal causa de hepatite em alguns locais. Apesar disso, ainda hoje, impõe diversos desafios e não é totalmente compreendida, com muitas perguntas ainda sem respostas. É provavelmente subdiagnosticada, tendo em vista a falta de métodos diagnósticos confiáveis. Evidencia-se a necessidade de mais estudos sobre patogênese e tratamento, além do desenvolvimento de métodos diagnósticos mais acurados, que facilitem o diagnóstico e a adequada tomada de conduta, melhorando prognóstico e evitando complicações.

Apesar de rara em nosso meio, relatamos aqui um caso brasileiro com evolução para cirrose, mostrando a importância desta doença no diagnóstico diferencial das alterações hepáticas, principalmente nos pacientes imunocomprometidos.

## REFERÊNCIAS

1. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367:1237-44
2. Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virology Journal* 2010, 7:213
3. Krawczynski K. Hepatitis E in 2013: Essential Facts, Emerging Concepts and Challenges. *Semin Liver Dis* 2013; 33:1-2
4. Meng XJ. From Barnyard to Food Table: The Omnipresence of Hepatitis E virus and Risk for Zoonotic Infection and Food Safety. *Virus Res.* 2011 October; 161(1): 23-30
5. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 494-503
6. Murali AR, Kotwal V, Chawla S. Chronic hepatitis E: A brief review. *World J Hepatol* 2015 September 8; 7(19): 2194-2201
7. Aggarwal R. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus and susceptibility: A systematic Review. *WHO/IVB/10.14*, 2010
8. Ahmad I, R. Holla P, Jameel S. Molecular Virology of Hepatitis E Virus. *Virus Res.* 2011 October; 161(1): 47-58
9. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews.* January 2014. Vol 27 Num 1 p.116-138
10. Unzueta A, Rakela J. Hepatitis E Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 20:15-24, 2014
11. Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of Hepatitis E Virus Infection. *Semin Liver Dis* 2013; 33:71-78
12. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen P, Thapa GB, Thapa N Et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356:895903
13. Passos-Castilho AM, Sena A, Reinaldo MR, Granato CFH. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 48(4):468-470, Jul-Aug, 2015
14. Heldt FH, Staggmeier R, Gularte JS, Demoliner M, Henzel A, Spilki FR. Hepatitis E virus in surface water, sediments, and pork products marketed in Southern Brazil. *Food and Environmental Virology*, 2016, vol 8, issue 3, pp 200-205
15. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E virus: the current scenario. *International Journal of Infectious Diseases* 17 (2013) e228-e233

- 16.** Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion*. 2008. vol 48:1368-1375
- 17.** Piper-Jenks N, Horowitz HW and Schwartz E. Risk of Hepatitis E Infection to Travelers. *J Travel Med* 2000; 7: 194-199
- 18.** Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of Hepatitis E Virus: Recent Advances in Its Diagnosis and Management. *International Journal of Hepatology* Volume 2015, Article ID 872431
- 19.** Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A et al. Hepatitis E Virus Infection as a Possible Cause of Acute Liver Failure in Europe. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13:1836-1842
- 20.** Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute Hepatitis E Infection Accounts for Some Cases of Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2011 November; 141(5): 1665-72. e1-9
- 21.** Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic Hepatitis E: A Review of the Literature. *J Viral Hepat*. 2014;21(2):78-89
- 22.** Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic Hepatitis E in an Immunocompetent Patient: A Case Report. *Hepatology* January 2014.
- 23.** Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, et al. Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerging Infectious Diseases*. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 17, No. 2, February 2011
- 24.** Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al. Hepatitis e virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 2012; 93(6):617-623
- 25.** Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Espósito L et al. Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology* 2010; 139:1612-1618
- 26.** Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2014; 370:1111-20
- 27.** Thi VLD, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D and Gouttenoire J. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E virus replication Replication in vitro and results in an Additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150:82-85
- 28.** Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J et al. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2008; 358:811-7
- 29.** Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection in Immunosuppressed Patients: Natural History and Therapy. *Semin Liver Dis* 2013; 33:62-70
- 30.** Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic Hepatitis E Virus Infection and Treatment. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3:134-140
- 31.** Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010; 16(1):74-82
- 32.** Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney-and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8:1744-1748