



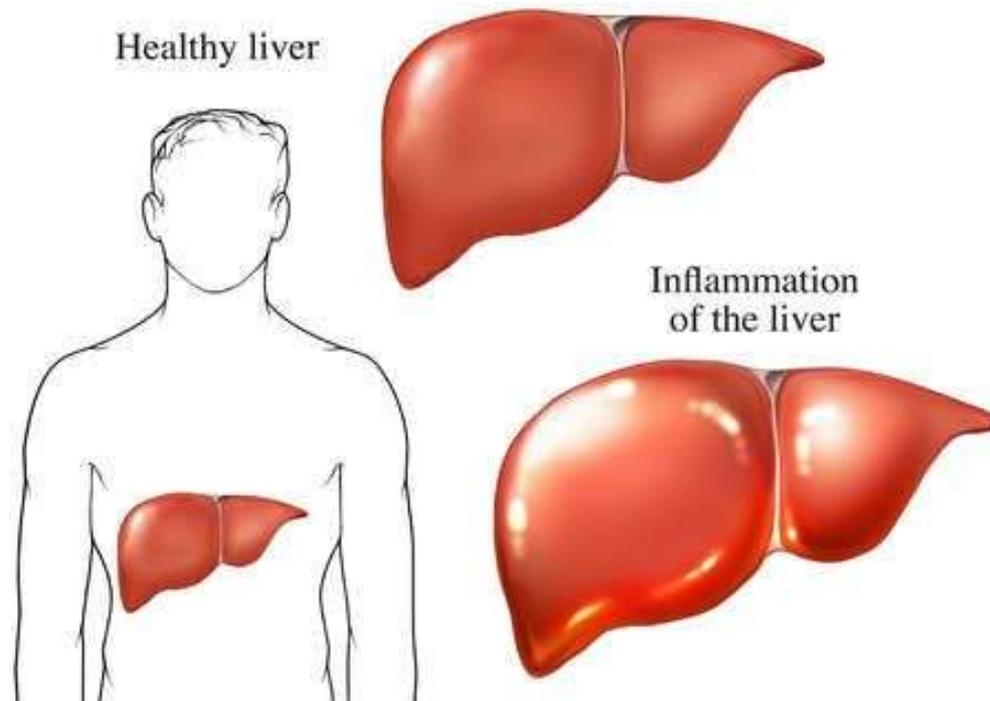
Hepatites Virais e HIV

***Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Instituto Biomédico
Universidade Federal Fluminense
Prof Rafael B. Varella***

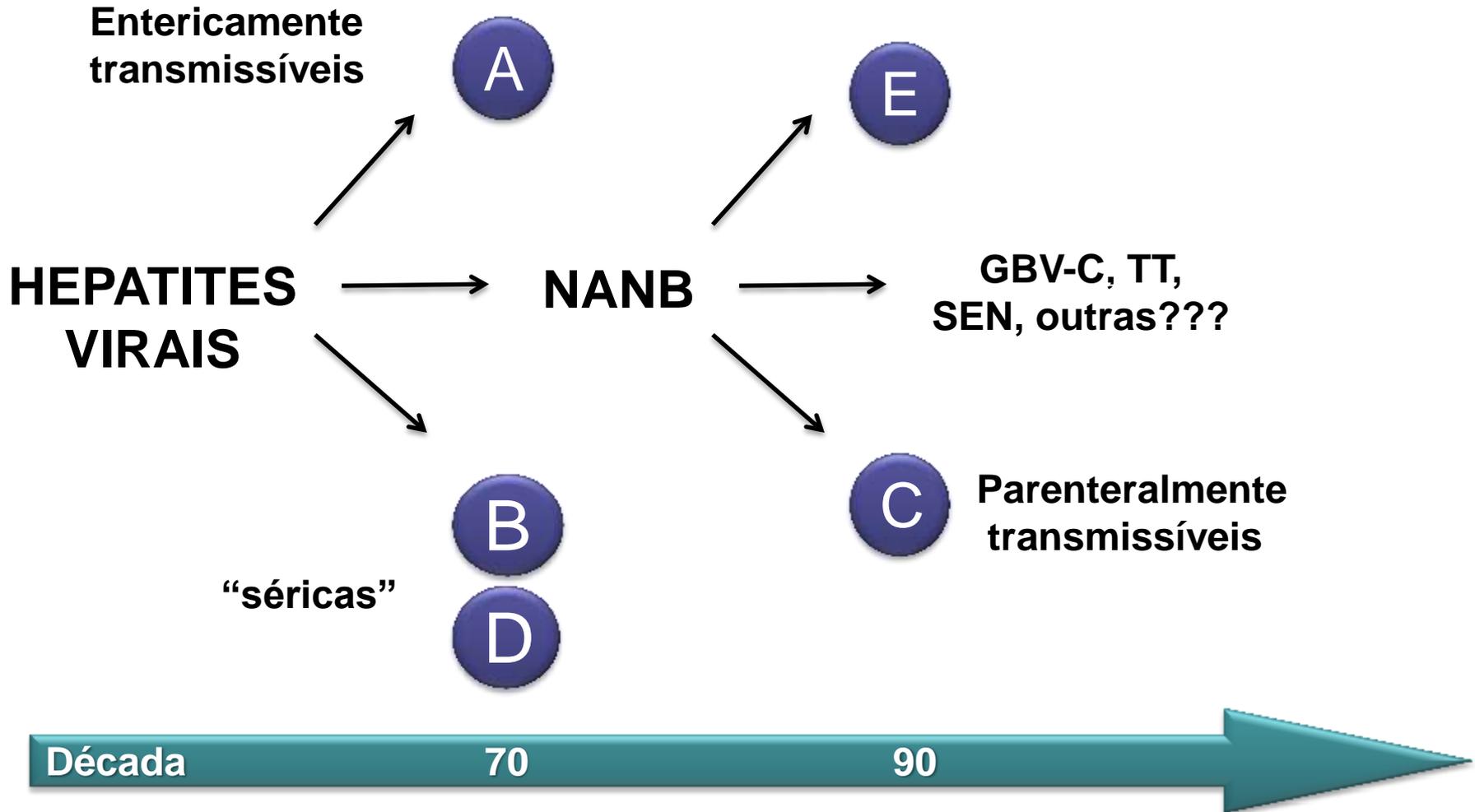


Hepatite

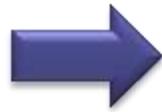
Definição: *“inflamação do fígado que pode ter diferentes causas.”*



Etiologia das Hepatites Virais



Os vírus das hepatites



Vírus da hepatite A (HAV)
Fam. *Picornaviridae*



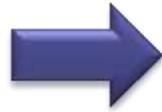
Vírus da hepatite E (HEV)
Fam. *Hepeviridae*



Vírus da hepatite B (HBV)
Fam. *Hepadnaviridae*



Vírus da hepatite C (HCV)
Fam. *Flaviviridae*



Vírus da hepatite D (HDV)
Deltaviridae

PATOGENIA DAS HEPATITES

- *Inaparente* : (50-90%)

- *Aparente*: febre, mialgia, fadiga, náuseas, cefaléia, icterícia

- *Mecanismo*:

- *Infecção dos hepatócitos* → *disfunção hepática* (lise dos hepatócitos)

→ *sinais e sintomas* → *recuperação*

(icterícia, febre, ↑ níveis séricos de bilirrubina, hepatomegalia, colúria)

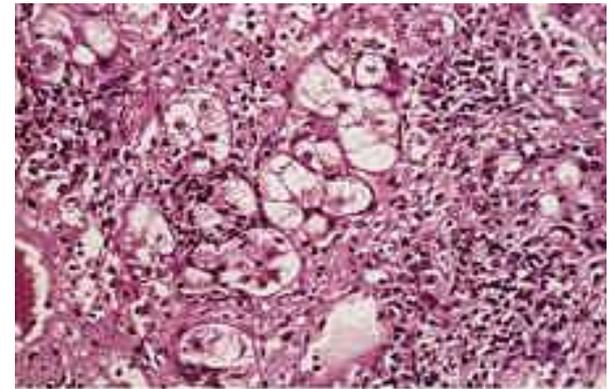
cronificação
complicações



Healthy



Cirrhosis



© 2007 Elsevier Inc.

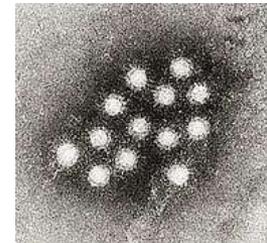
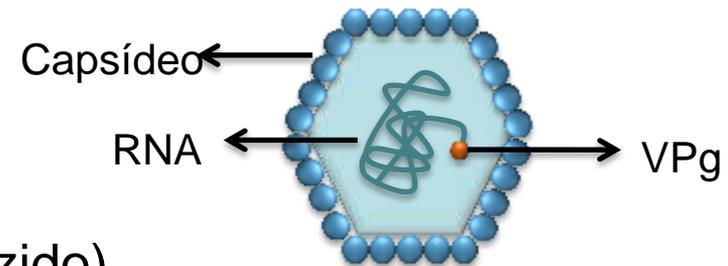
Hepatite A

Formas de transmissão da Hepatite A:

- ingestão de água ou alimentos contaminados
- mãos contaminadas
- contato indireto (fômites)
- parenteral (rara devido ao tempo virêmico reduzido)



- Família: *Picornaviridae*
- Gênero: *Hepatovirus*
- Partículas de 27 a 32 nm
- RNA fita simples (+) 7.5 Kb



Epidemiologia da Hepatite A

Partícula viral estável no ambiente

Eliminação viral nas fezes no P.I em grandes quantidades

Infecção assintomática em crianças

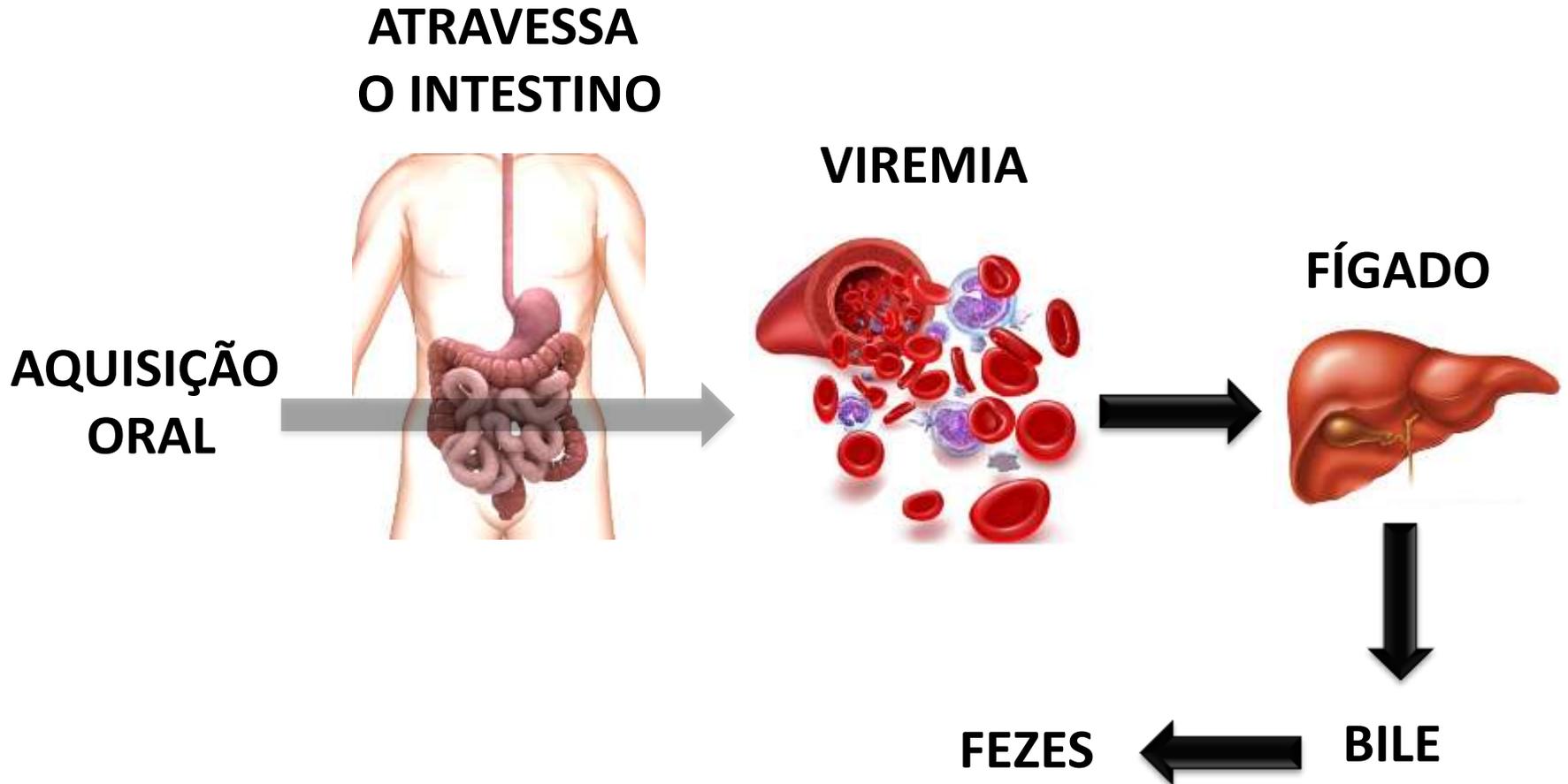


Condições sanitárias
precárias



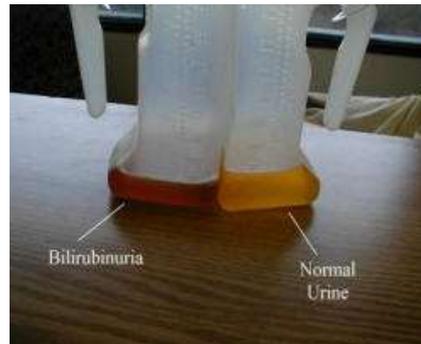
Ampla disseminação do HAV no ambiente

Tropismo do vírus da hepatite A no organismo



Quadro clínico

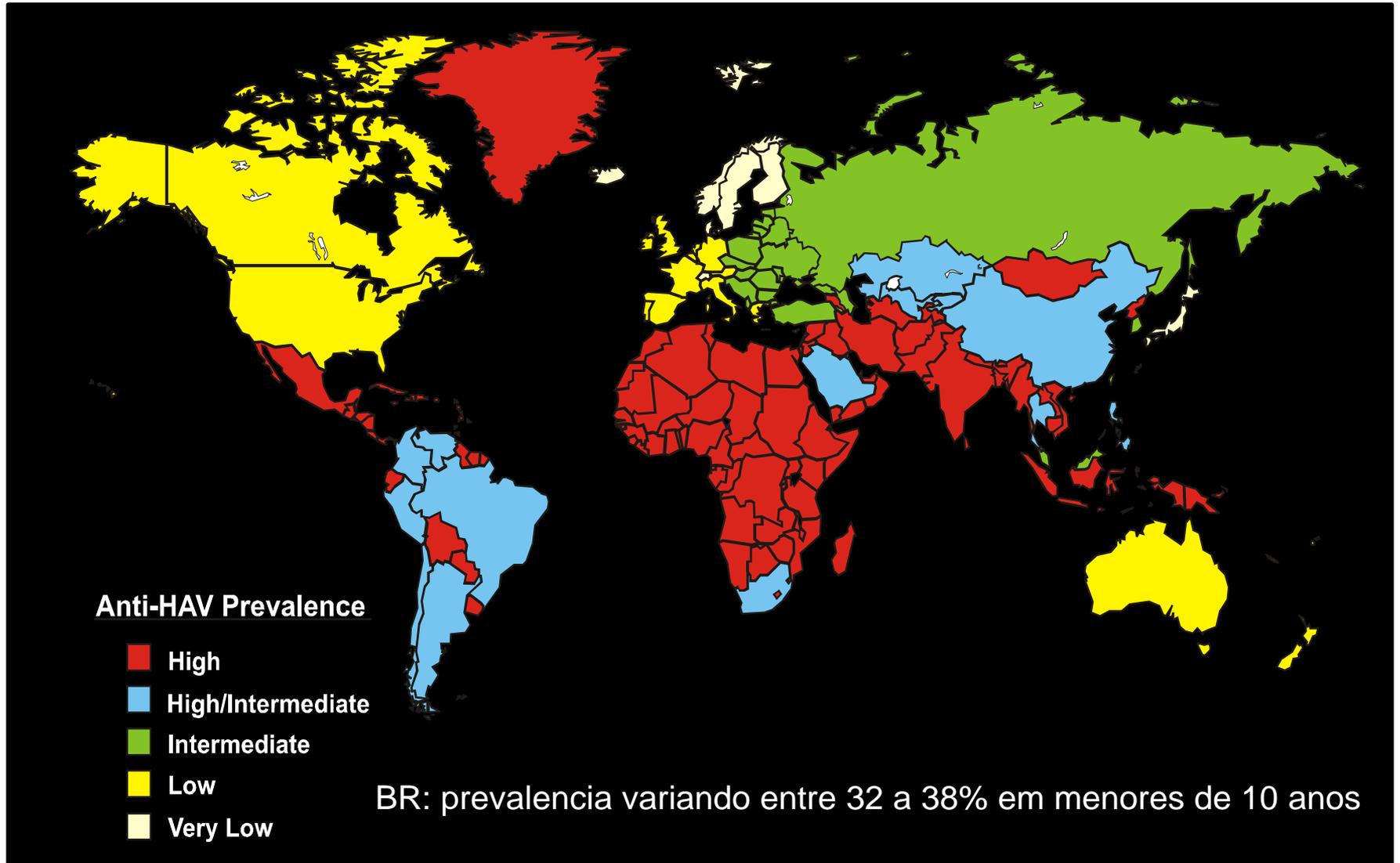
- P.I: 30 dias (10-50 dias) – grande eliminação de vírus nas fezes
- Fase prodrômica: (dias a semanas) – perda de apetite, fadiga, dor abdominal, náusea e vômito, febre, diarreia, acolia fecal, colúria



- Icterícia por grupo etário:
 - < 6 anos: < 10%
 - 6 – 14 anos: 40-50%
 - > 14 anos: 70-80%

- Fase ictérica: icterícia, febre, altos níveis séricos de bilirrubina, hepatomegalia
- Fase de convalescência: remissão dos sintomas com evolução para cura (1 a 2 meses).

O impacto das melhorias sócio-econômicas na prevalência da infecção pelo HAV



Prevenção e controle da hepatite A

- Saneamento básico

- Higiene pessoal

- Imunoglobulina

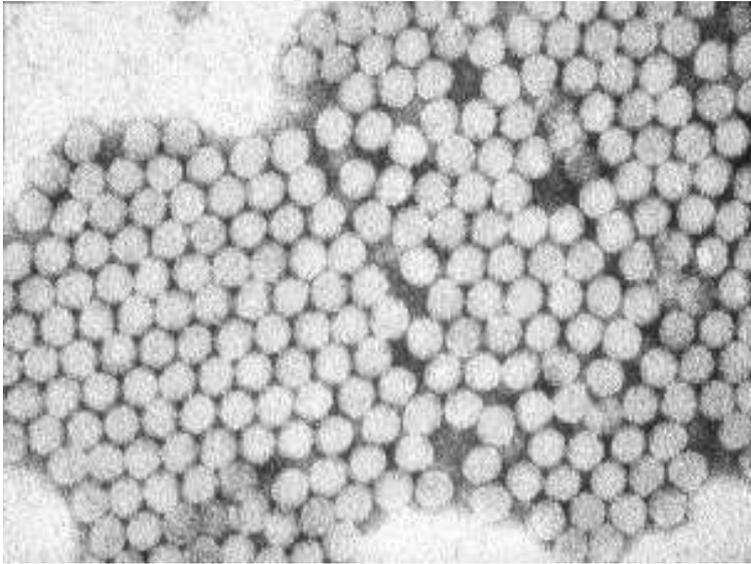
- **Vacina (15 meses de idade ou até 5 anos):** Inativada

Altamente imunogênica

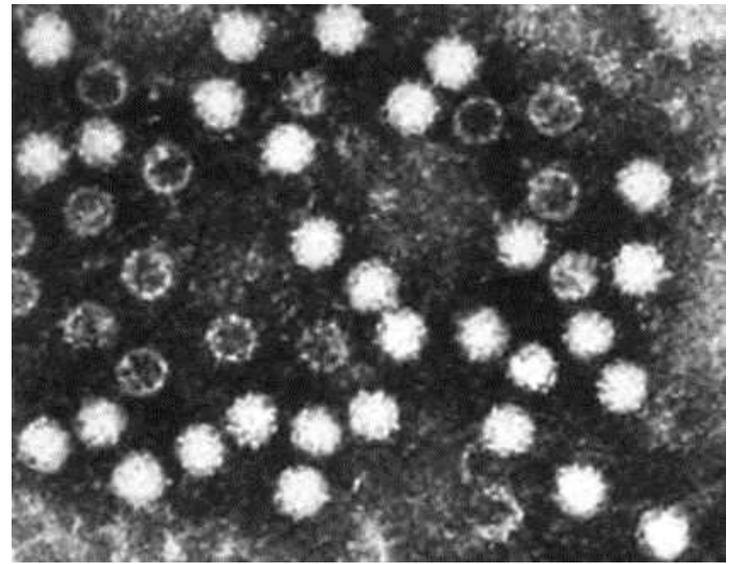
Eficácia pré e pós-exposição



Vírus da hepatite A (HAV)



Vírus da hepatite E (HEV)



Características comuns:

Transmissão pela via fecal-oral

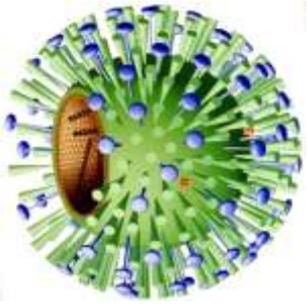
Infecção autolimitada e assintomática em boa parte dos casos

Manifestação clínica, quando presente, bastante similar

Hepatite E no Brasil

- O Brasil é uma área de baixa endemicidade para hepatite E
- A infecção pelo HEV é endêmica em diversas suinoculturas no Brasil
- A infecção crônica pelo HEV já foi identificada em pacientes imunocomprometidos



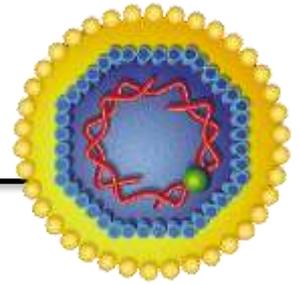


Hepatites B e D

Hepatitis B

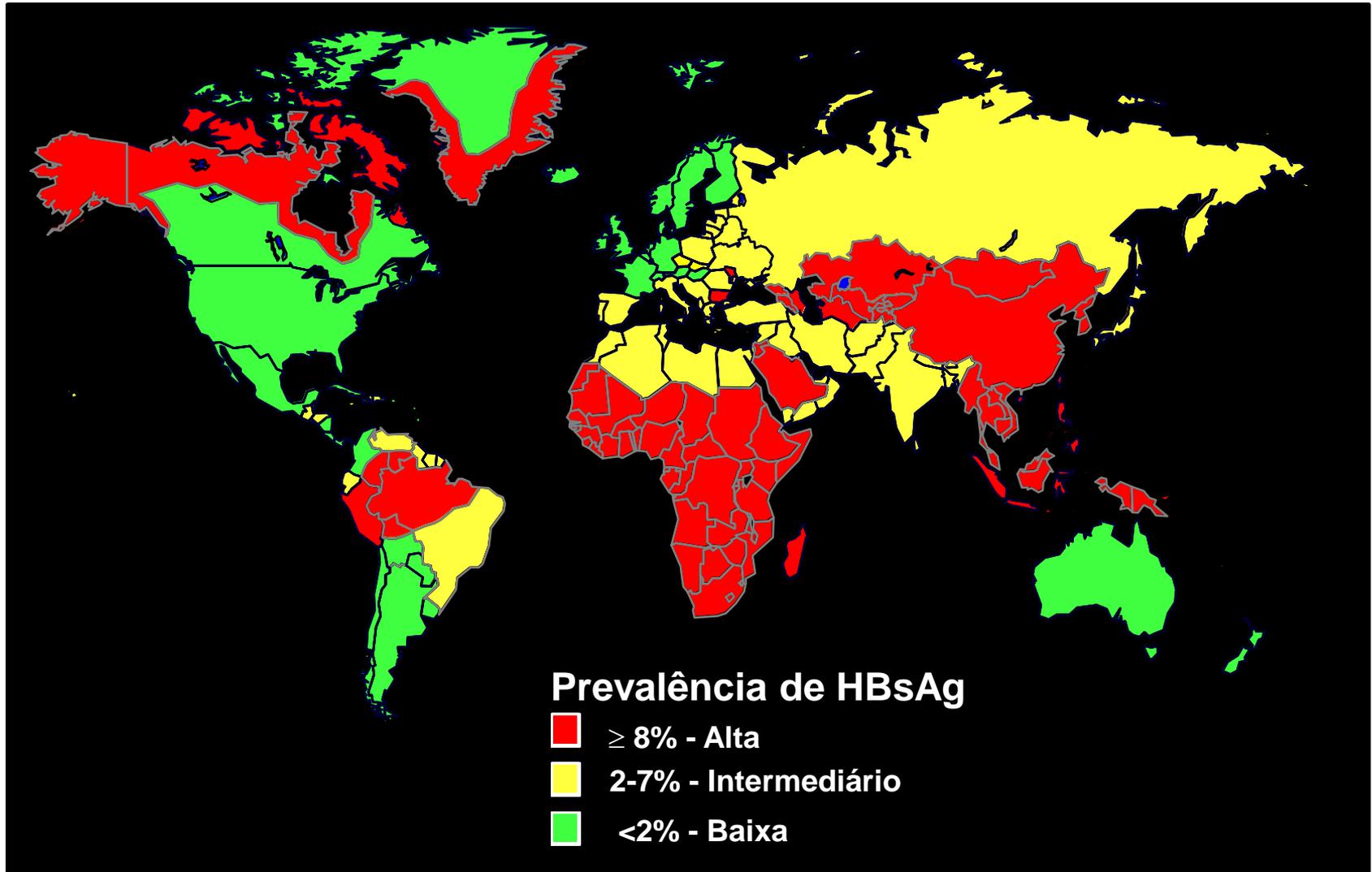


Hepatite B em números

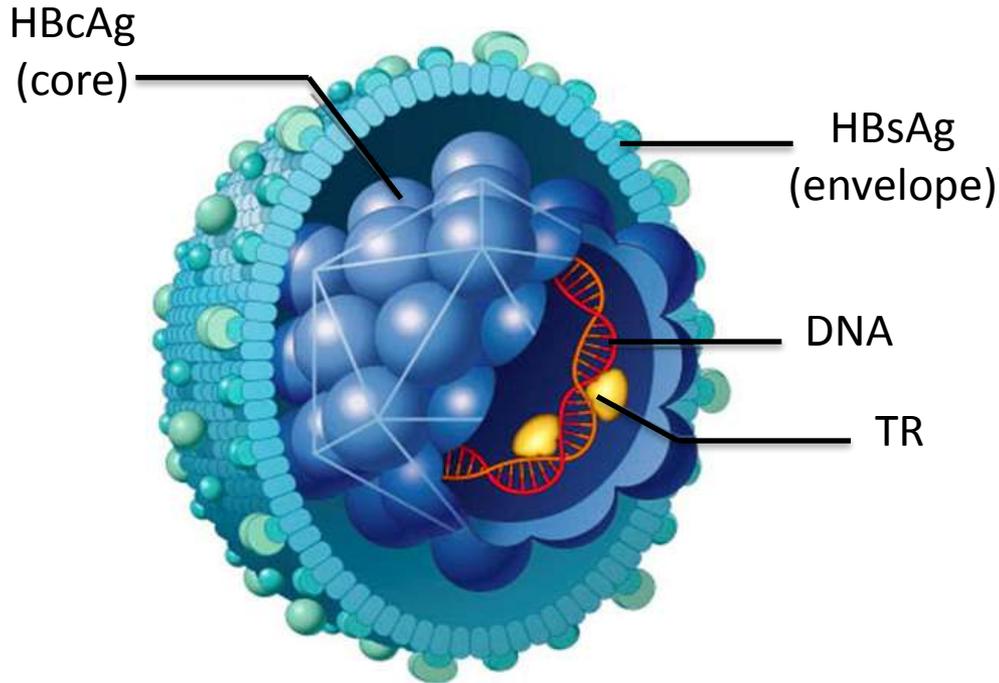


- 2 bilhões de infectados pelo HBV;
- ***Possibilidade de evolução para a forma crônica:*** 350 milhões de portadores crônicos;
- 1-2 milhões de óbitos/ano;
- O HCC o 5º tipo mais freqüente de câncer no mundo;
- 45% população mundial vive em áreas de alta prevalência do HBV (África subsaariana e Ásia).
- Brasil: estimativa de 14 mi de casos

Distribuição geográfica da infecção crônica pelo HBV



Virus da Hepatite B (HBV)



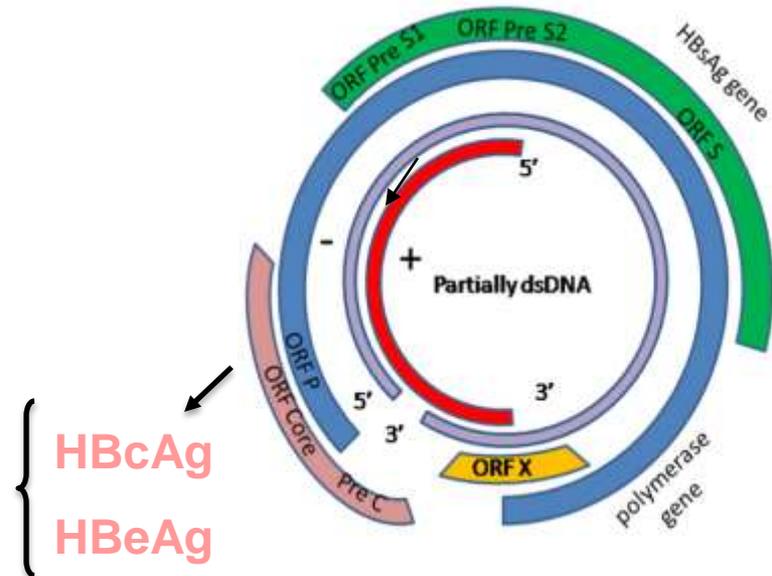
DNA fd parcialmente duplo + TR

Capsídeo icosaédrico: HBcAg

Envelope: HBsAg

Genoma: 3.200 pb

4 genes sobrepostos: 7 proteínas



Características físico-químicas do HBV

Inativação do HBV

O HBV é 100 vezes mais infeccioso do que o HIV

- Hipoclorito de sódio (500mg cloro livre/L)
- Autoclavação 121°C/20 min
- Forno 160°C/1 h
- Infecciosidade mantida à 30°C-32°C / 6 meses



Vias de transmissão do HBV



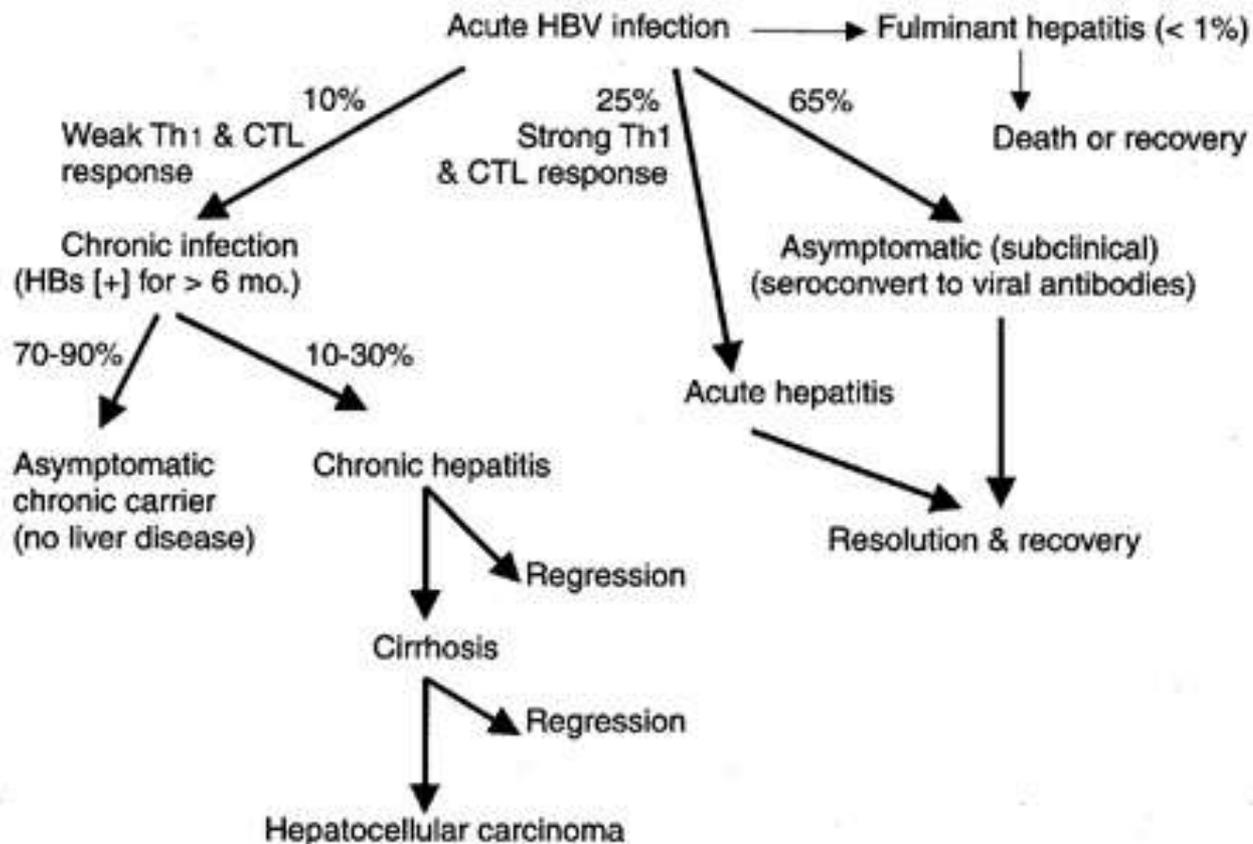
- Sexual (DST)
- Parenteral
- Vertical
- Intrafamiliar



Incubação de 30 a 180 dias



Curso clínico da hepatite B em adultos

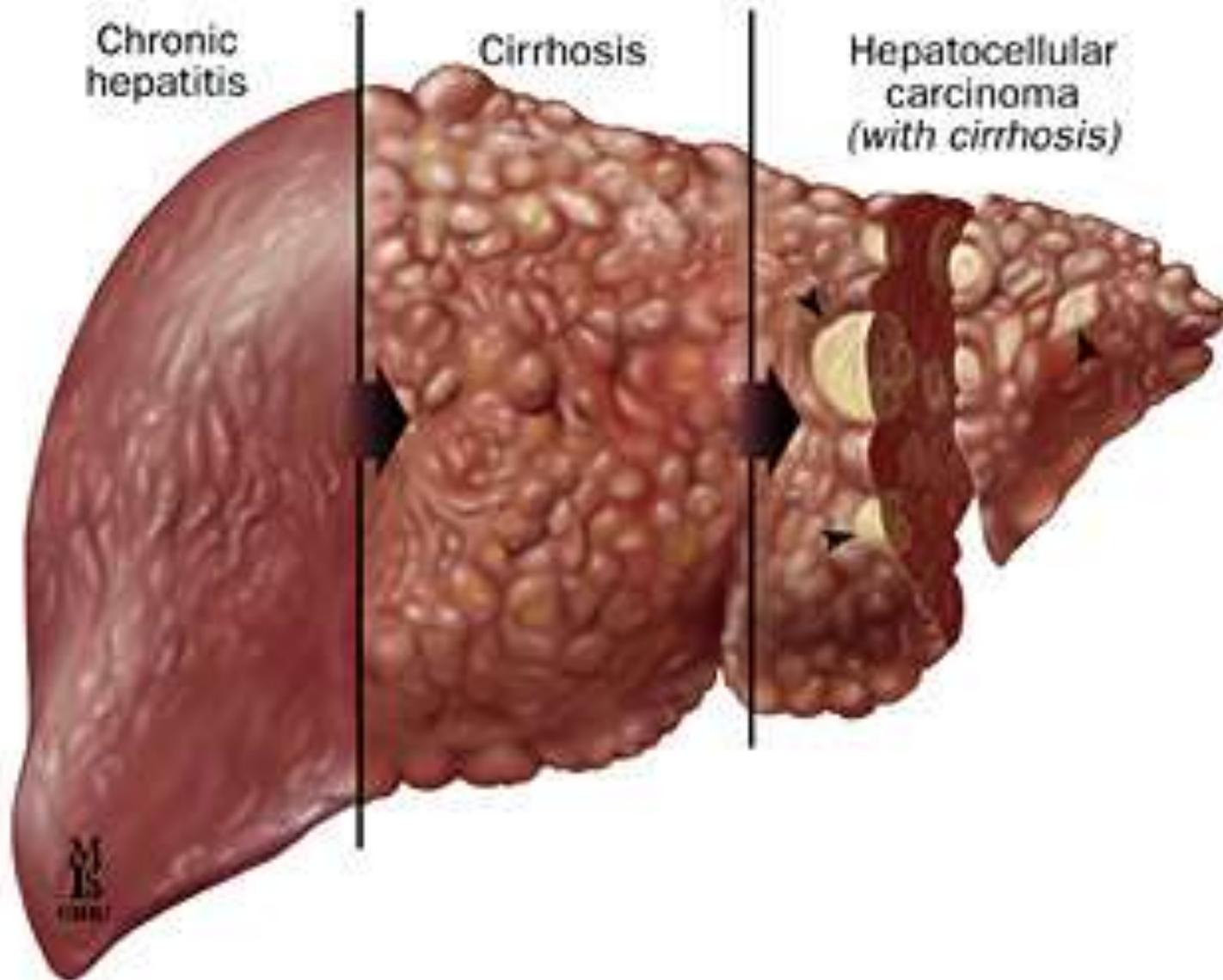


Período de incubação: 30 a 180 dias (média de 70 dias). As suas manifestações iniciais são inespecíficas em geral, mais prolongada do que as observadas na hepatite A, com o paciente apresentando quadro semelhante a gripe, abrangendo astenia, mal estar, anorexia, náuseas e/ou vômitos e febre baixa, com duração de três a 10 dias.

Chronic hepatitis

Cirrhosis

Hepatocellular carcinoma
(with cirrhosis)



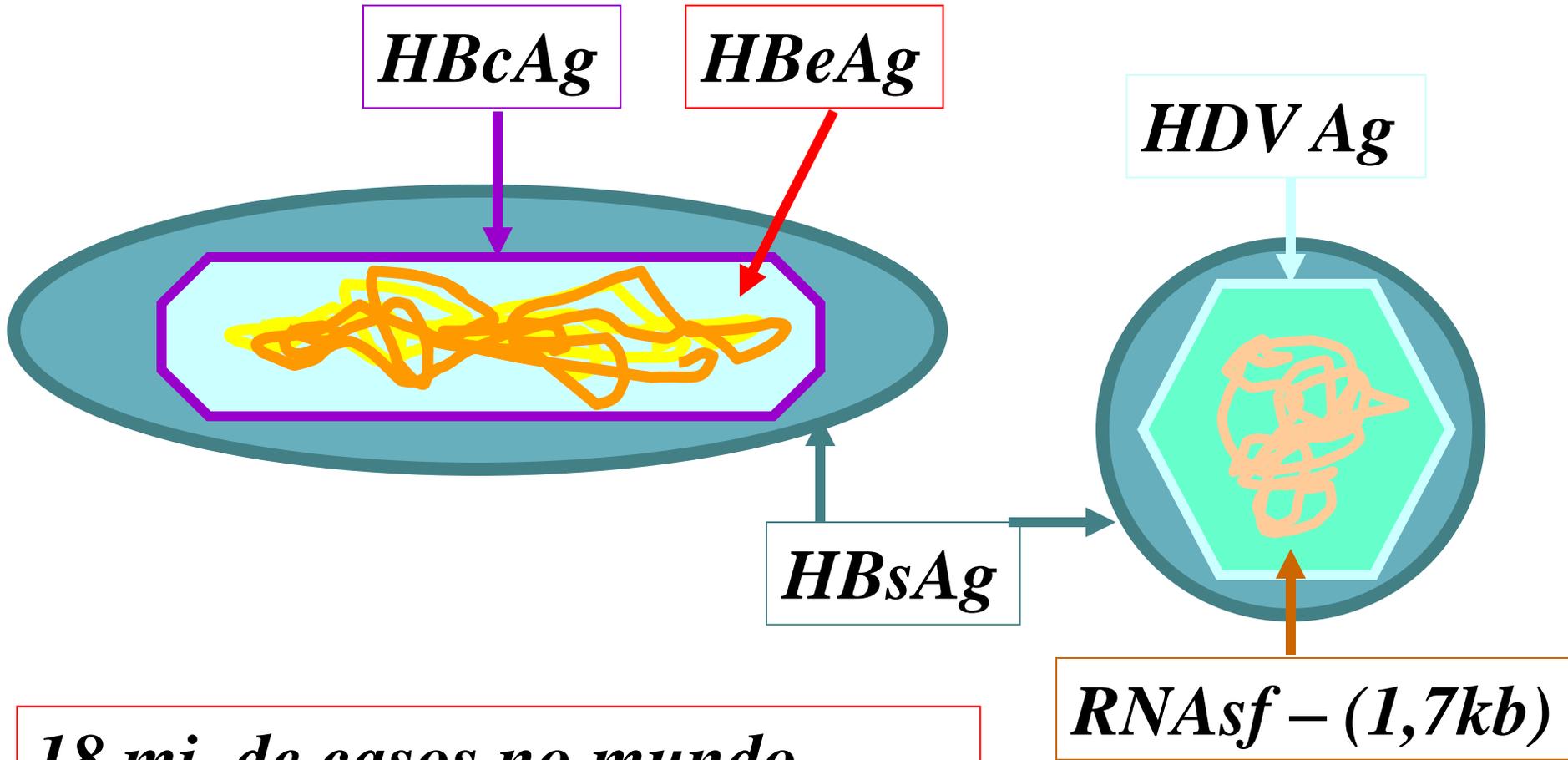
Prevenção e controle da hepatite B

- Uso de preservativos
- Triagem de sangue e órgãos
- Esterilização: agulhas (piercings, tatuagens), alicates de unha
- Vacinação [ao nascer e aos 2, 4 e 6 meses (com a pentavalente); irrestrito]
- Tratamento: critérios virológicos e clínicos



As opções farmacológicas para o tratamento da hepatite viral crônica B são: interferon-alfa, lamivudina, peg-interferon-alfa 2a e 2b, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir.

Hepatite B e Delta



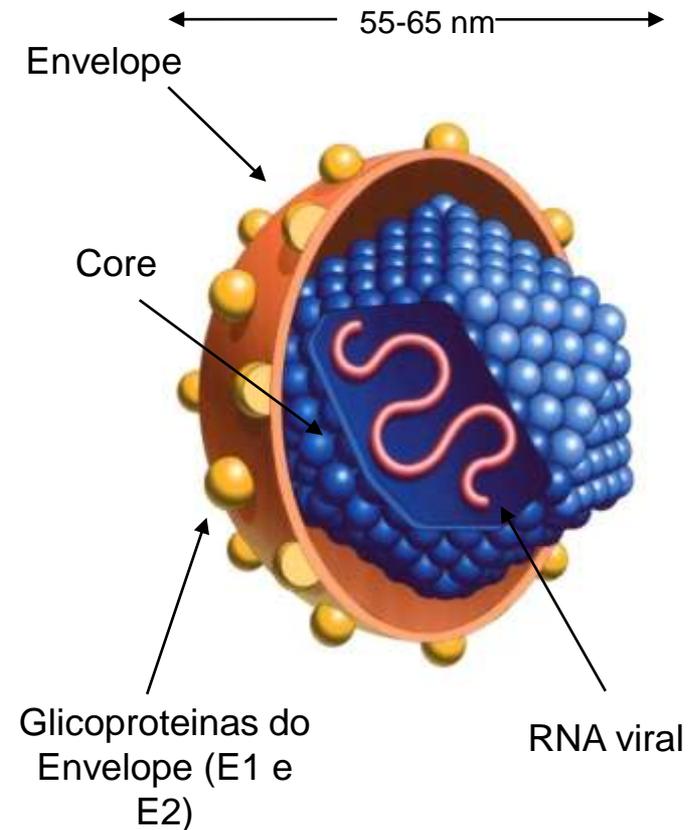
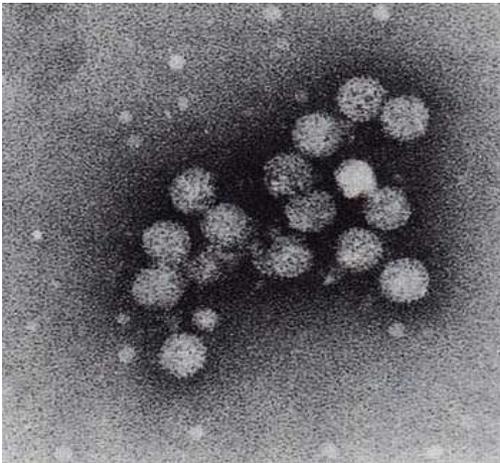
18 mi. de casos no mundo
Cerca de 5%-10% dos HBsAg+

Hepatite C

O vírus da Hepatite C

- Família *Flaviviridae*
- Partícula viral esférica: 30-60 nm de diâmetro;
- Genoma RNA, fita simples positiva (9.6 Kb)

M. E. do HCV



Dados epidemiológicos:

- *200 milhões de pessoas afetadas pelo HCV em todo o mundo (3,3% da população mundial)*
- *70%-85% apresentam infecção crônica pelo HCV*
- *4-20% desenvolverão cirrose em cerca de 20-40 anos*
- *Dos casos sintomáticos, 2/3 evoluem para o HCC*
- *Maior causa de transplante hepático no mundo*

- No Brasil, em doadores de sangue, a prevalência da hepatite C é de cerca de 1,2%, com diferenças regionais.
- Cerca de 120mil casos diagnosticados (10 mil/ano)
- No Egito, por exemplo, a prevalência chega a 15% ou mais da população

Modos de Transmissão da hepatite C

- **Comuns**
- UDIs
- Transfusões de sangue antes de '93
- Acidentes com agulhas

Mesmo excluídas todos os fatores de risco anteriores, a transmissão esporádica, ou sem modo conhecido, é responsável por pelo menos 12% dos casos.

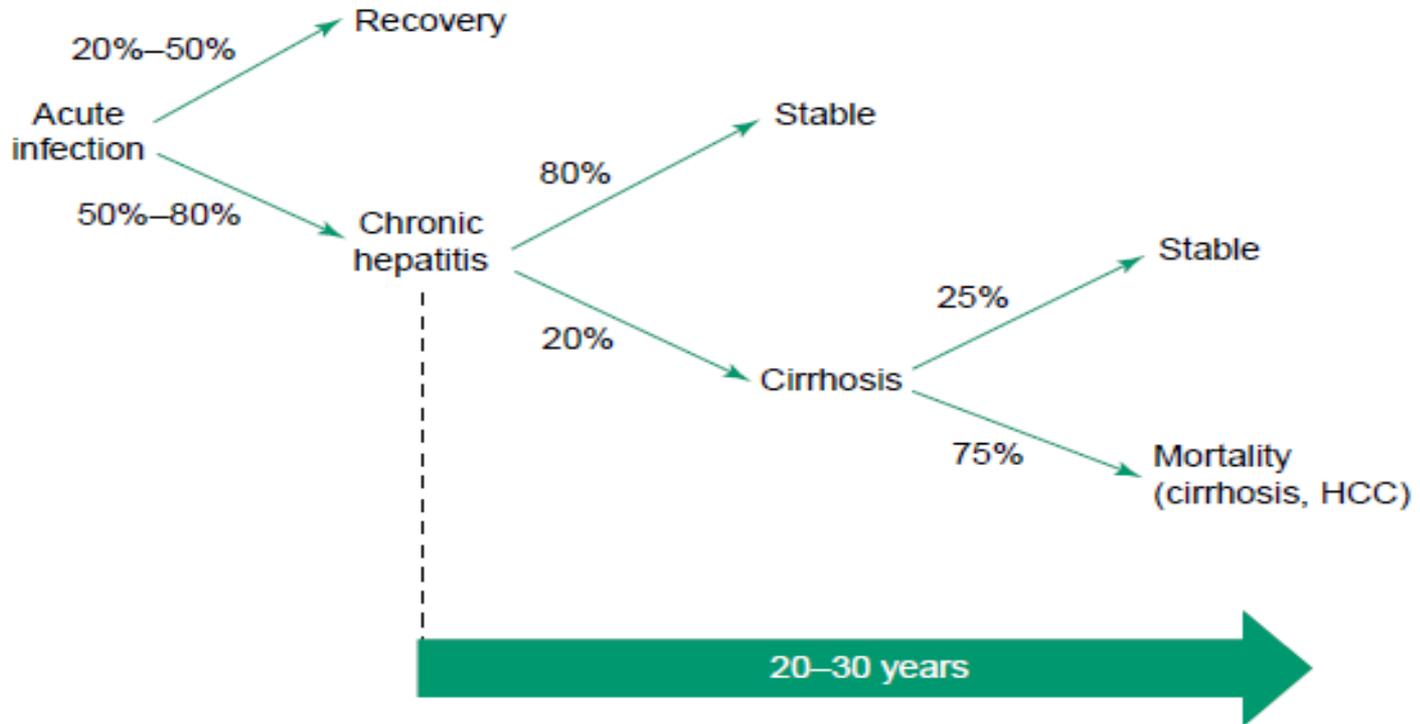
- **Incomuns**
- Tatuagens
- Transmissão sexual
- Transmissão perinatal
- *Piercing*

Recomenda-se que as “Campanhas” de detecção sejam realizadas para grupos de maior vulnerabilidade*, determinadas categorias profissionais (profissionais da saúde, profissionais que trabalham em contato com sangue), pessoas institucionalizadas (presidiários, menores infratores, etc.) e familiares de portadores de hepatite C, além de infectados pelo HIV.

HCV na prática laboratorial e hospitalar

- 10X mais transmissível que o HIV
- Cerca de 1000 casos de transmissão ocupacional de HCV/ano
- Vírus permanece viável por cerca de 5 dias T.A.
- Não há conduta profilática pós-exposição
- Acidentes pérfuro-cortantes (78%), seguido de contato com mucosa (16,9%), contato com pele não-integra (3,7%) estão entre os fatores mais comuns de transmissão (Ciorlia e Zanetta, 2007)
- O sangue é o material mais associado à transmissão (70,2%)

História natural da Infecção pelo HCV



O tempo de incubação (entre o contato com o vírus até o desenvolvimento da hepatite aguda) é de 15 a 60 dias (média de 45 a 55 dias),

Tratamento Hepatite C

- As terapias clássicas curavam cerca de 50% dos pacientes recém-tratados, exigindo de 6 a 12 meses de injeções associadas a efeitos colaterais.
- Novos medicamentos (daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir) liberados pelo SUS em 2015 possuem menos efeitos colaterais e maior efetividade (acima de 90%), além de serem administrados por VO.

Prevenção da Hepatite C

- ✓ *Seleção de doadores de tecido, órgão e sangue*
- ✓ *Modificação de comportamento de alto risco*
- ✓ *Precauções com material pérfuro-cortante*

HIV e Aids



Histórico

- A Aids foi descrita como uma entidade clínica em 1981 nos EUA
- Barré-Sinoussi e col. em 1983 isolaram o vírus denominando-o de “vírus associado à linfadenopatia” (LAV)
- Em 1986, o HIV-2 foi identificado por Clavel e col.
- Em 1997 a terapia antirretroviral potente foi disponibilizada
- Timothy Ray Brown, conhecido como o “Paciente de Berlim” foi o 1º caso confirmado de cura da doença em 2007



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

"for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer"

"for their discovery of human immunodeficiency virus"



Photo: U. Montan

Harald zur Hausen

① 1/2 of the prize

Germany



Photo: U. Montan

Françoise Barré-Sinoussi

② 1/4 of the prize

France



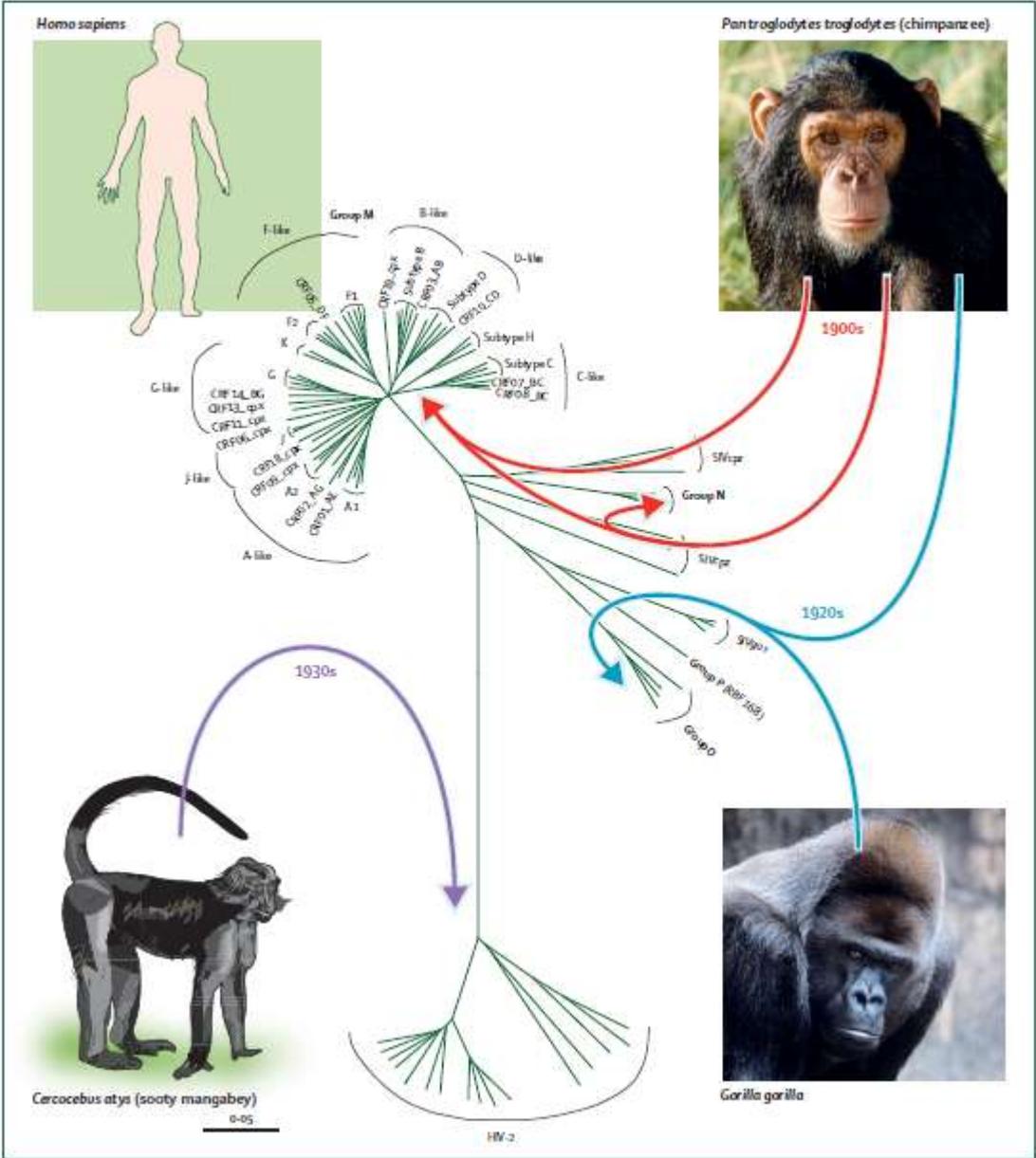
Photo: U. Montan

Luc Montagnier

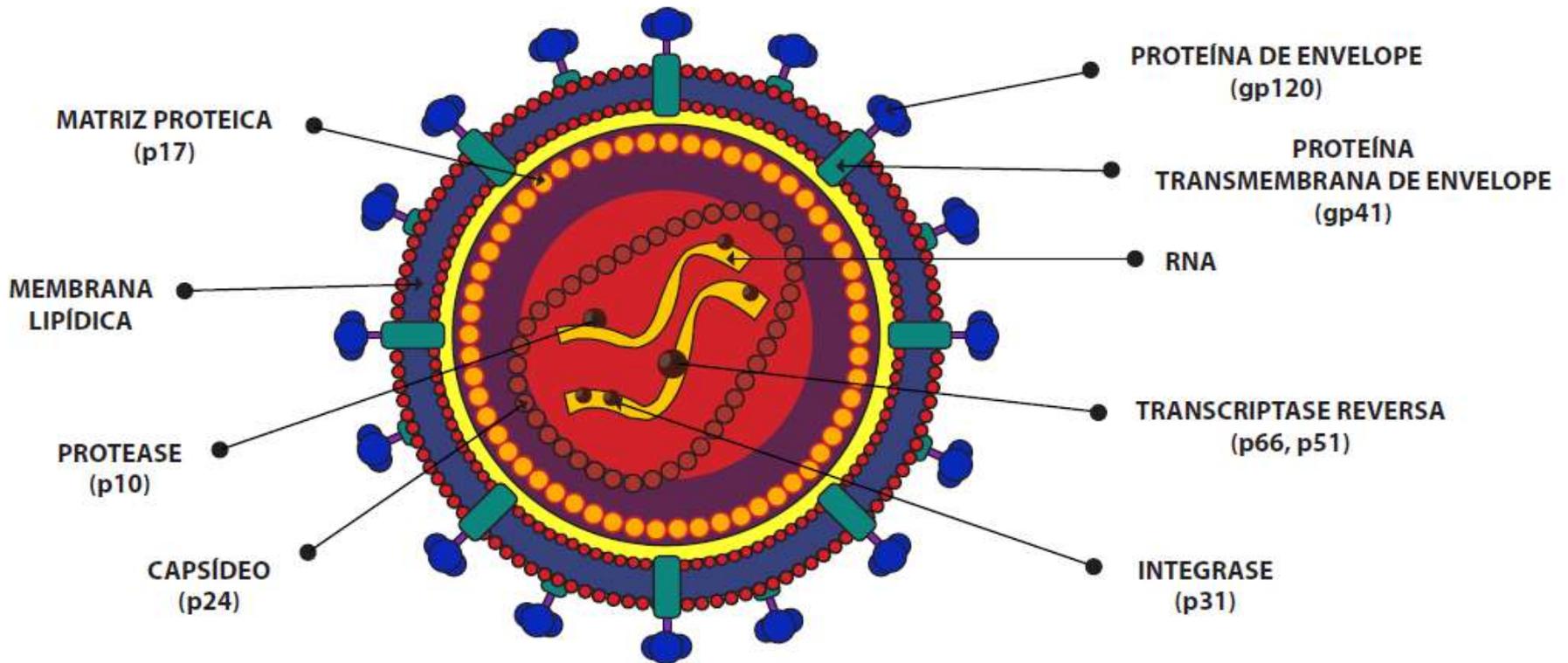
③ 1/4 of the prize

France

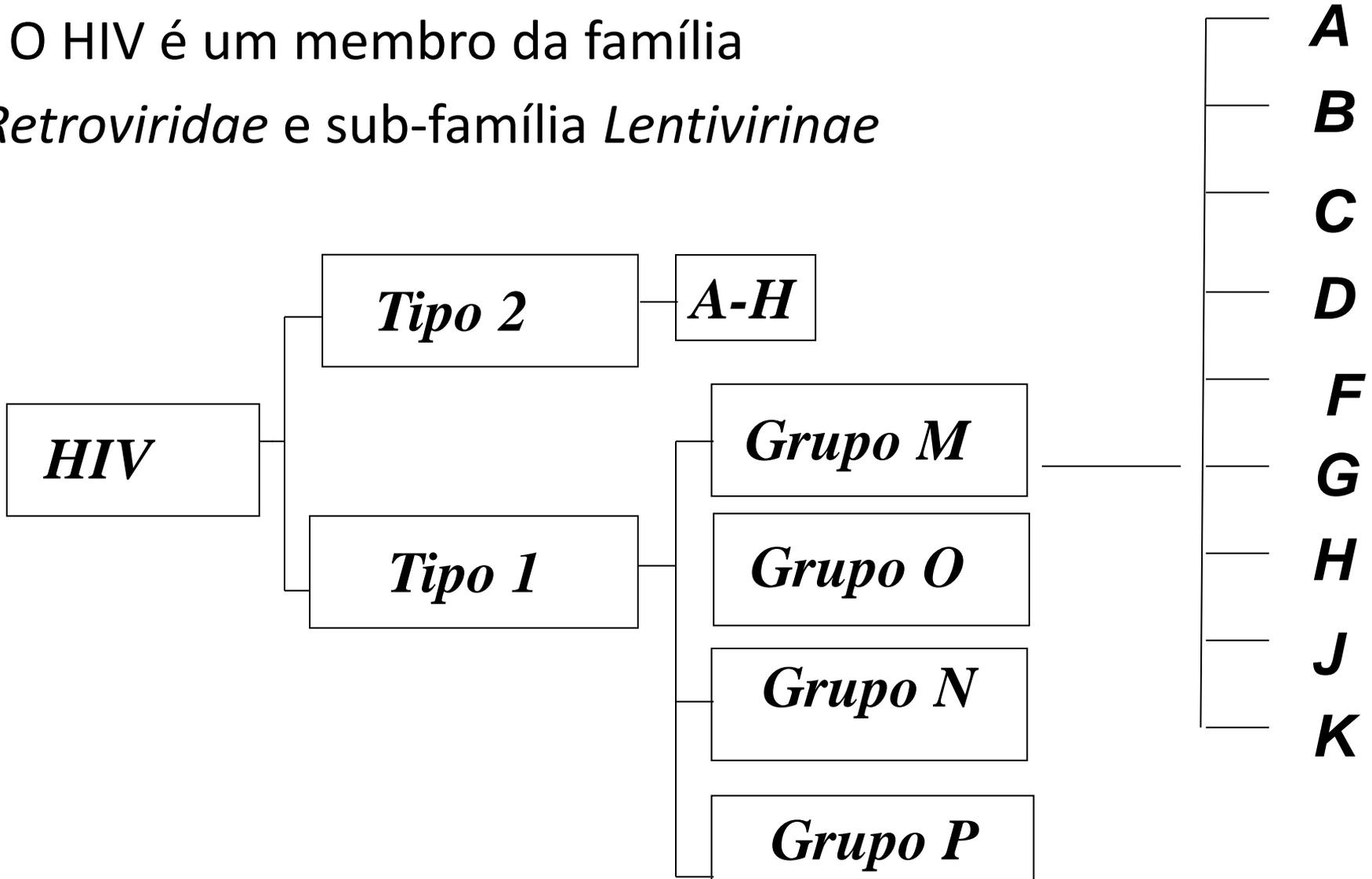
- Origem:



O vírus da imunodeficiência humana



- O HIV é um membro da família *Retroviridae* e sub-família *Lentivirinae*



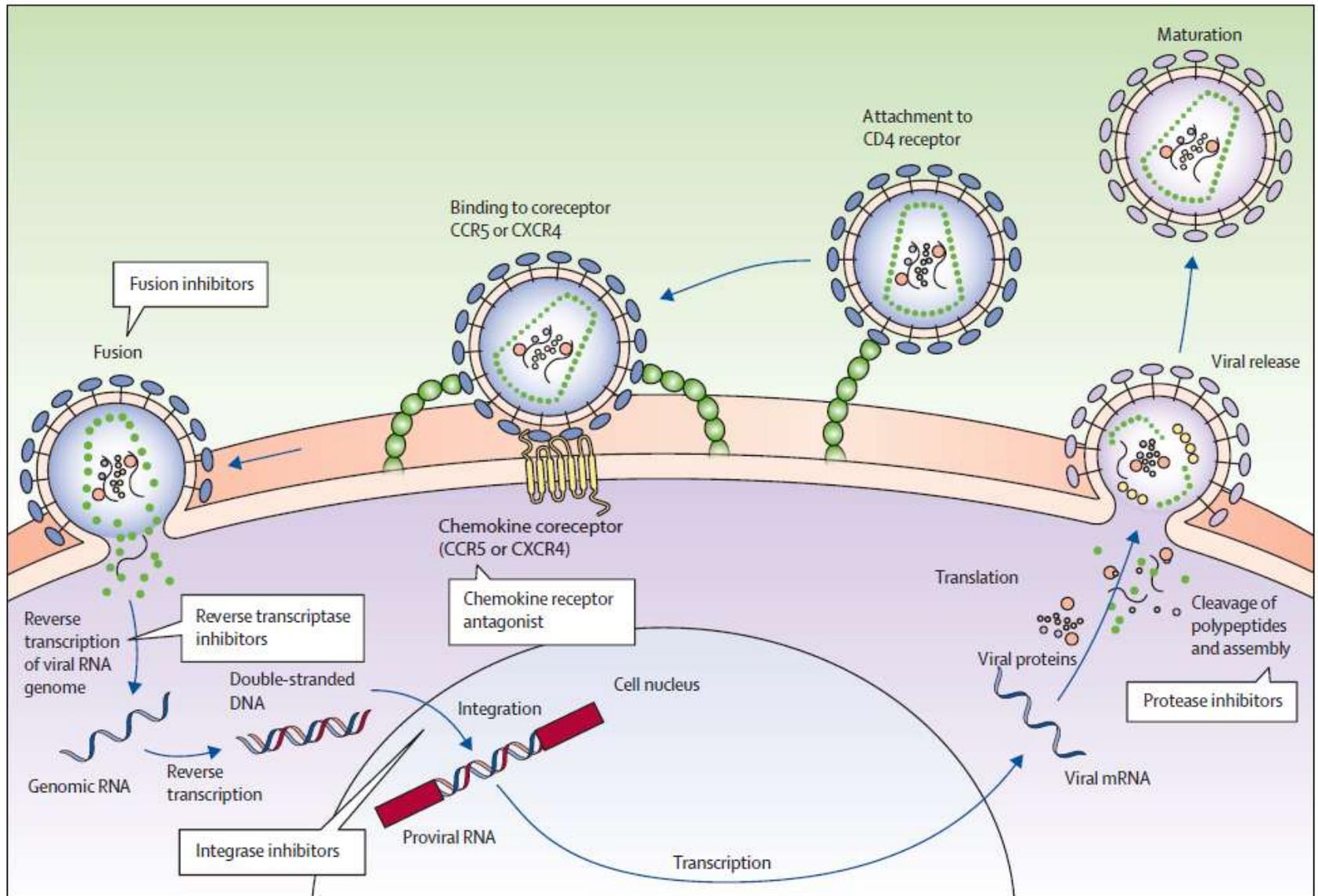


Figure 2: HIV life cycle showing the sites of action of different classes of antiretroviral drugs
 Adapted from Walker and colleagues,³⁶ by permission of Elsevier.

36.9

million people living
with HIV globally
in 2014

22

million people who
need to be reached
with antiretroviral
therapy

17.1

million people living
with HIV do not
know they have
the virus

Epidemia de HIV/Aids



35%

decrease in new HIV infections
since 2000



42%

decrease in AIDS-related deaths
since the peak in 2004



58%

decrease in new HIV infections
among children since 2000



84%

increase in access to antiretroviral
therapy since 2010

*Apenas 40% tem acesso à
TARV (1% em 2000)*

About 7000 new HIV infections a day in 2011

- About 97% are in low- and middle-income countries
- About 900 are in children under 15 years of age
- About 6000 are in adults aged 15 years and older, of whom:
 - almost 47% are among women
 - about 39% are among young people (15-24)

2.1 million [1.8 million–2.4 million] people became newly infected with HIV (end 2015)

Cerca de 5700 infecções/dia

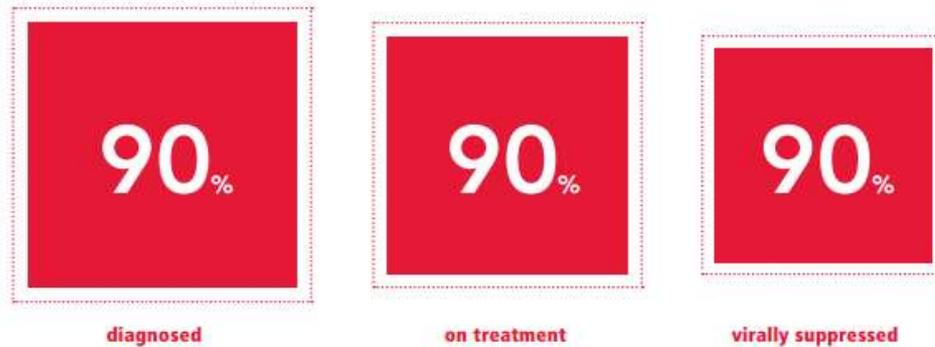


*Segundo a OMS, profissionais do sexo feminino são **14** vezes mais propensas a adquirir o HIV do que outras mulheres, os HSH são **19** vezes mais propensos a ter o HIV do que a população em geral, e os homens transsexuais têm quase **50** vezes mais probabilidade do que os outros adultos a ter HIV. Para os usuários de drogas injetáveis, os riscos de infecção pelo HIV podem ser **50** vezes maiores do que na população em geral.*

90-90-90

An ambitious treatment target
to help end the AIDS epidemic

THE TREATMENT TARGET



Segundo modelagem matemática, tais percentuais poderiam eliminar a epidemia em 2030 (UNAIDS)

PEP e PrEP

- PEP (profilaxia pós-exposição): emergência

Esquema preferencial para PEP

Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + atazanavir (ATV/r)

A duração da PEP é de 28 dias.

Após a exposição, a pessoa tem de 4 a 72 horas para iniciar o tratamento

- PrEP (profilaxia pré-exposição): pessoas de alto risco de aquisição (disponível em 2017)



HIV/AIDS

WHO to develop guidance on HIV self-testing in 2016

11 January 2016 – WHO is developing new guidance on HIV self-testing as part of the updated Consolidated guidelines on HIV testing services, which are planned for release in December 2016. While a formal recommendation on HIV self-testing has not yet been issued, WHO has already provided programmatic guidance and encouraged countries to start piloting and conducting demonstration projects to evaluate self-testing in their particular contexts.



WHO

The United Nations has set targets to diagnose 90% of all people with HIV by 2020 towards the goal of ending the HIV epidemic by 2030. Currently it is estimated that only 54% of people with HIV are aware of their infection. In order to close the gap, countries are now required to rapidly increase access to and uptake of HIV testing services; particularly among populations with lowest coverage and highest risk. Self-testing has been proposed as an innovative way to contribute to this effort. The method is viewed as particularly effective at increasing uptake of testing among people at risk or living with HIV who may not otherwise seek HIV testing.

 Share

 Print

Related links

- [Landscape for HIV rapid diagnostic tests for HIV self-testing December 2015](#)
- [Consolidated guidelines on HIV testing services July 2015](#)
- [More about HIV testing](#)

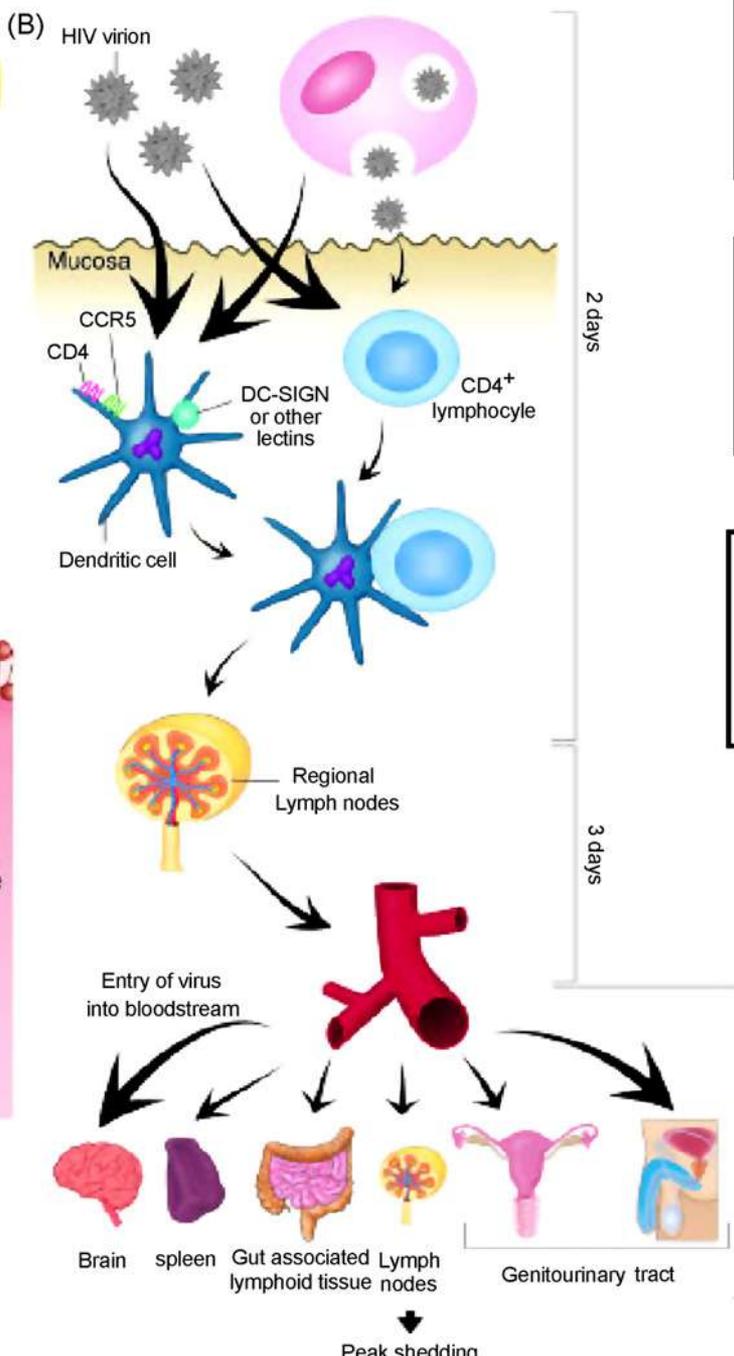
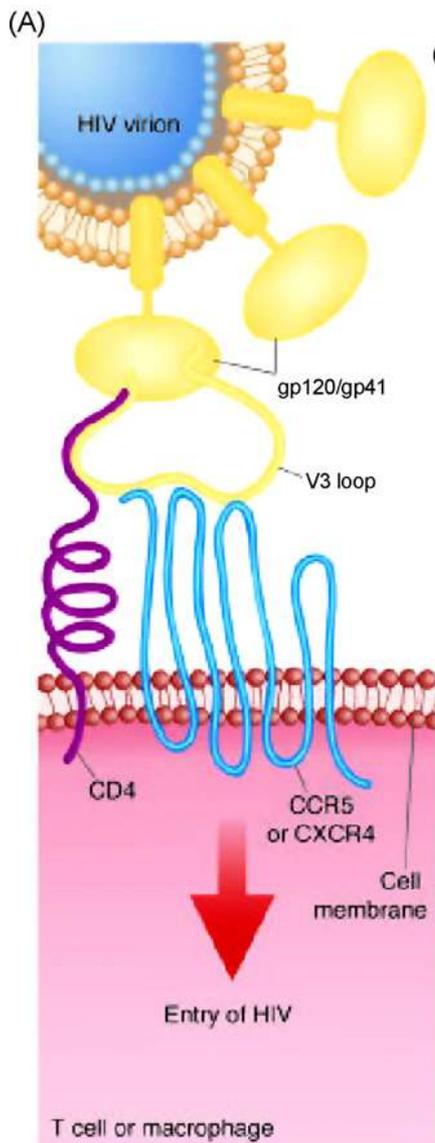


Dados do Brasil

- De acordo com o novo boletim epidemiológico, cerca de 734 mil pessoas vivem com HIV e AIDS hoje no país, sendo 48 mil casos/ano. Desse total, 83% (589 mil) foram diagnosticadas
- A maior concentração dos casos de aids no Brasil está entre os indivíduos com idade entre 25 a 39 anos em ambos os sexos
- A taxa de detecção entre os homens é superior a das mulheres, sendo até 2,4 vezes maior para a faixa etária de 20 a 24 anos
- Destaca-se o aumento da taxa em jovens de 15 a 24 anos, observando-se, entre aqueles com 15 a 19 anos, um aumento de 120,0% e entre os de 20 a 24, de 75,9%, no período de 2004 a 2013: **nascidos pós anos 90**
- Entre aqueles com 35 a 39 anos e 40 a 44 anos, observa-se uma tendência significativa de queda da taxa de 2004 para 2013

Transmissão

- Relacionado a fatores de risco biológicos e comportamentais
- **Biológicos: concentração de vírus nos fluídos biológicos**
 - estágio da doença (1^{os} 6 meses)
 - integridade e vulnerabilidade da mucosa
 - co-infecções
 - outros
- **Comportamentais: multiplicidade de parceiros**
 - não uso de preservativos
 - intercurso anal
 - compartilhamento de seringas
- **Formas de transmissão: sexual**
 - parenteral
 - vertical



Transmitted virus
 R5/ X4 tropism
 Cell associated/free
 Homogenous
 Single or multiple
 transmission events

Epithelial factors
 Mucosal integrity
 STI
 Mucus
 Antiviral proteins

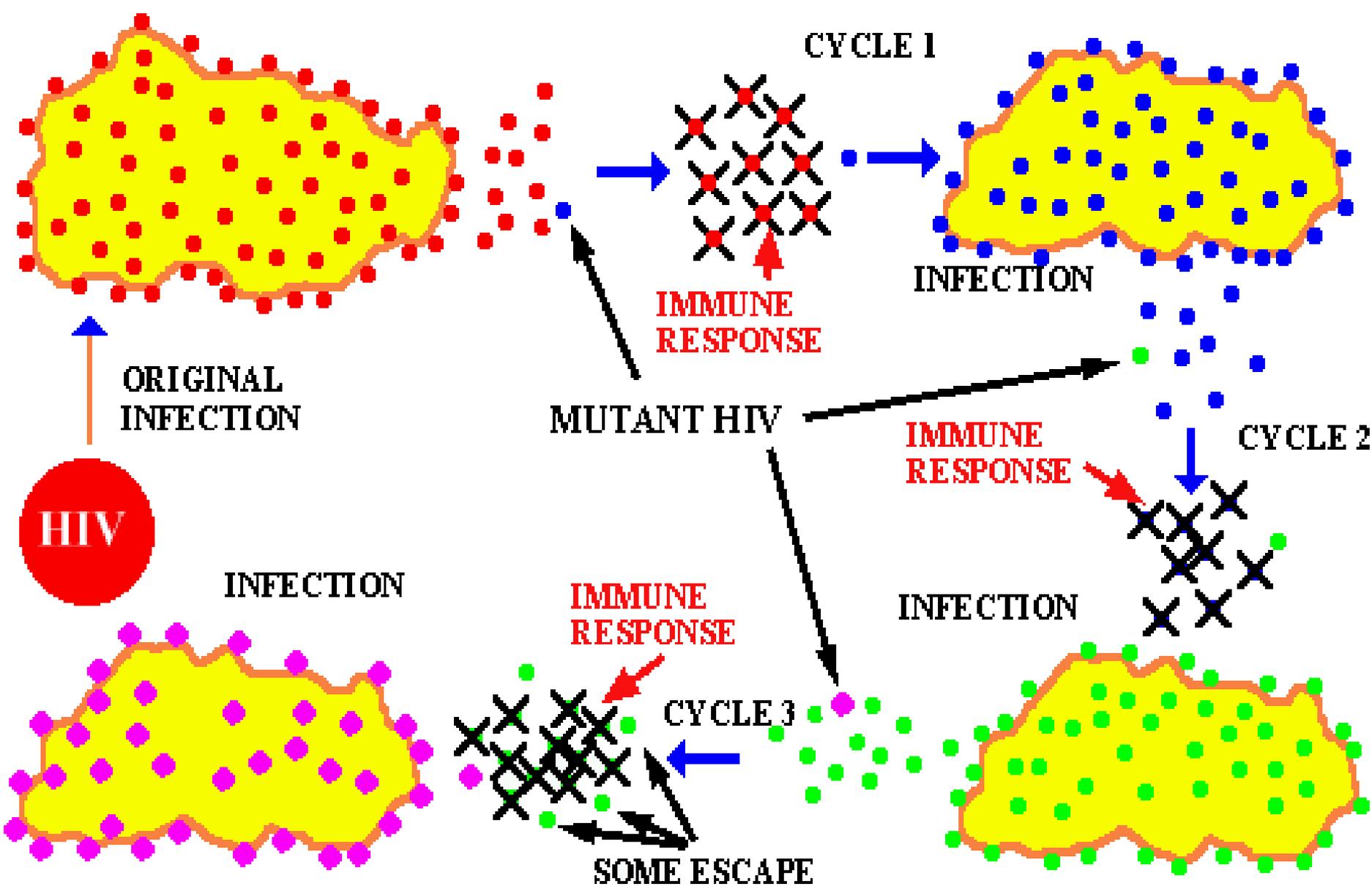
Transmission to lamina propria via
 DCs, CD4 T cells,
 macrophages,
 Langerhan cells

HIV-1 tracking to Lymph node
 Virus carrying and
 virus infected cells
 track to lymph node

Viral dissemination

REPLICAÇÃO VIRAL

- Diversas **mutações genéticas** são geradas durante a replicação do HIV pela Transcriptase Reversa (TR):
 - ✓ Não existência de uma função exonuclease 3' - 5'
- Paralelamente, observam-se altas taxas de **recombinação e rearranjo** durante a replicação, aumentando a variabilidade genética do vírus.

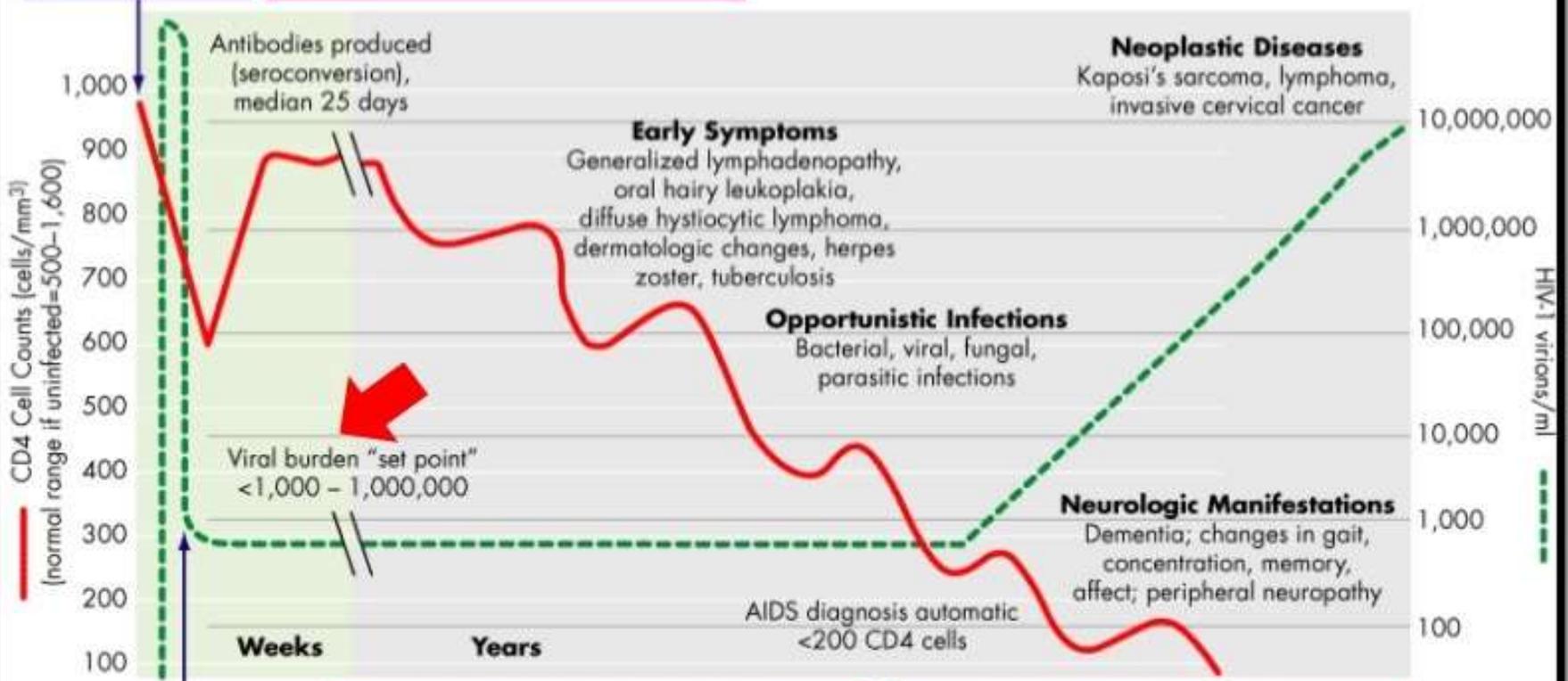


Evolução natural da infecção por HIV

- doença crônica progressiva
- infecção aguda: sintomática em 50-90% dos indivíduos
- Fase assintomática (fase crônico-inflamatória)
- Fase sintomática/Aids
 - ~ 70% com Aids em 10 anos
 - ~ 20% evolução rápida
 - ~ 1% evolução lenta (não-progressores)

Sexual or parenteral infection with HIV

Disease progress is influenced by viral characteristics and individual host factors



Primary HIV infection, mononucleosis-like illness (fever, rash)

After the primary infection period, a higher viral burden predicts more rapid disease progression and a higher risk of transmission from pregnant women to offspring

Wasting, opportunistic infections, neoplastic diseases, and neurologic manifestations occur more frequently in late HIV/AIDS and may become chronic

Copyright © American Psychiatric Publishing, Inc., or American Psychiatric Association, unless otherwise indicated in figure legend. All rights reserved.

Imunopatogênese da infecção

- Característica principal: perda progressiva do controle imunológico sobre patógenos e neoplasias
- Infecção preferencial: LT CD4⁺ ativados
- Reservatório: LT em repouso, MO, monócitos, glia, CD
- Tais células podem manter populações virais mesmo na presença da TARV

Classes de medicamentos antirretrovirais

Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.

São eles: Zidovudina, Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e Tenofovir.

Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.

São eles: Efavirenz, Nevirapina e Etravirina.

Inibidores de Protease - atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.

São eles: Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir.

Inibidores de fusão - impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.

É a Enfuvirtida.

Inibidores da Integrase - bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.

É o Raltegravir.

Inibidores de CCR5- impedem a ligação do vírus ao co-receptor CCR5 celular. É o Maraviroc

A TARV

Quadro 1. Recomendações para início de terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)

Todas as PVHA, independentemente da contagem de CD4

Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.

Sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), independentemente da contagem de CD4

Iniciar TARV

Assintomáticos

CD4 ≤ 500 células/mm ³	Iniciar TARV
CD4 > 500 células/mm ³	Iniciar TARV na coinfeção HIV-HBV com indicação de tratamento para hepatite B Considerar TARV nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia • doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham) • coinfeção HIV-HCV • carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL
Sem contagem de LT-CD4+ disponível	Na impossibilidade de se obter contagem de CD4, não se deve adiar o início do tratamento
Gestantes	
Iniciar TARV	

Objetivo da TARV

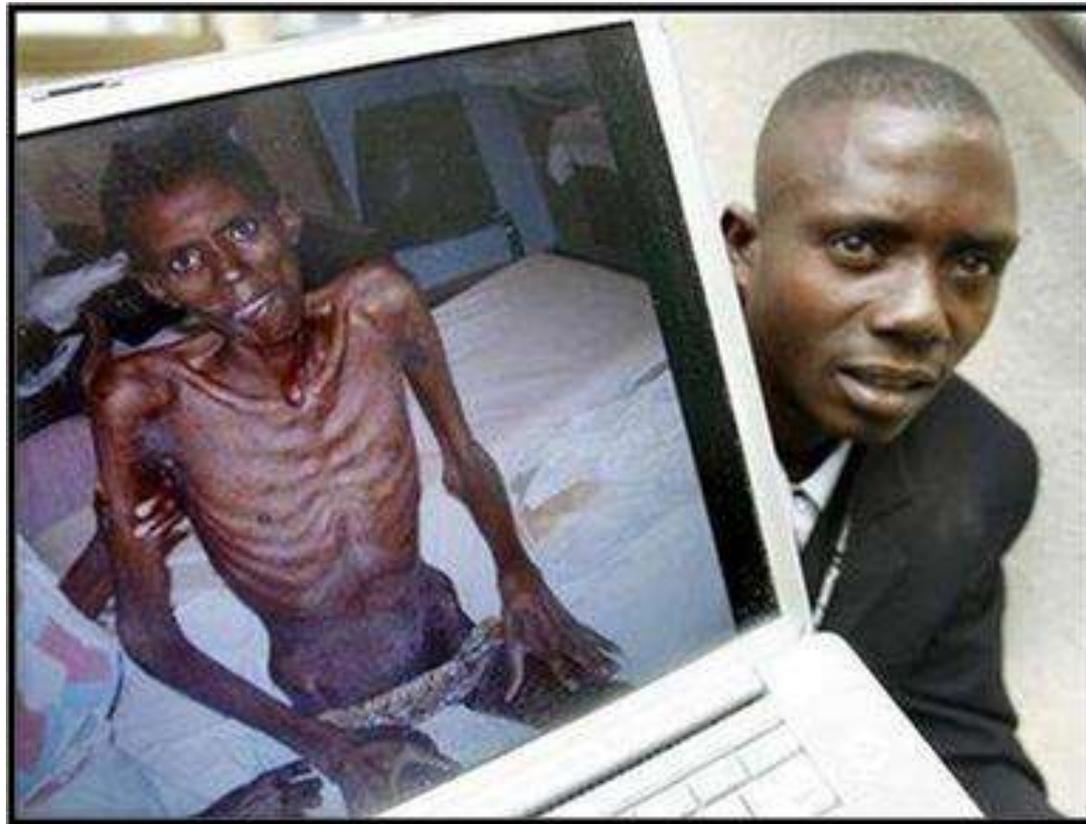
Tempo	Carga Viral
4 - 6 semanas	↓ 1 log
4 meses	↓ 2 log
6 meses	Indetectável
À longo prazo	Indetectável

Esquema de terapia inicial – primeira linha

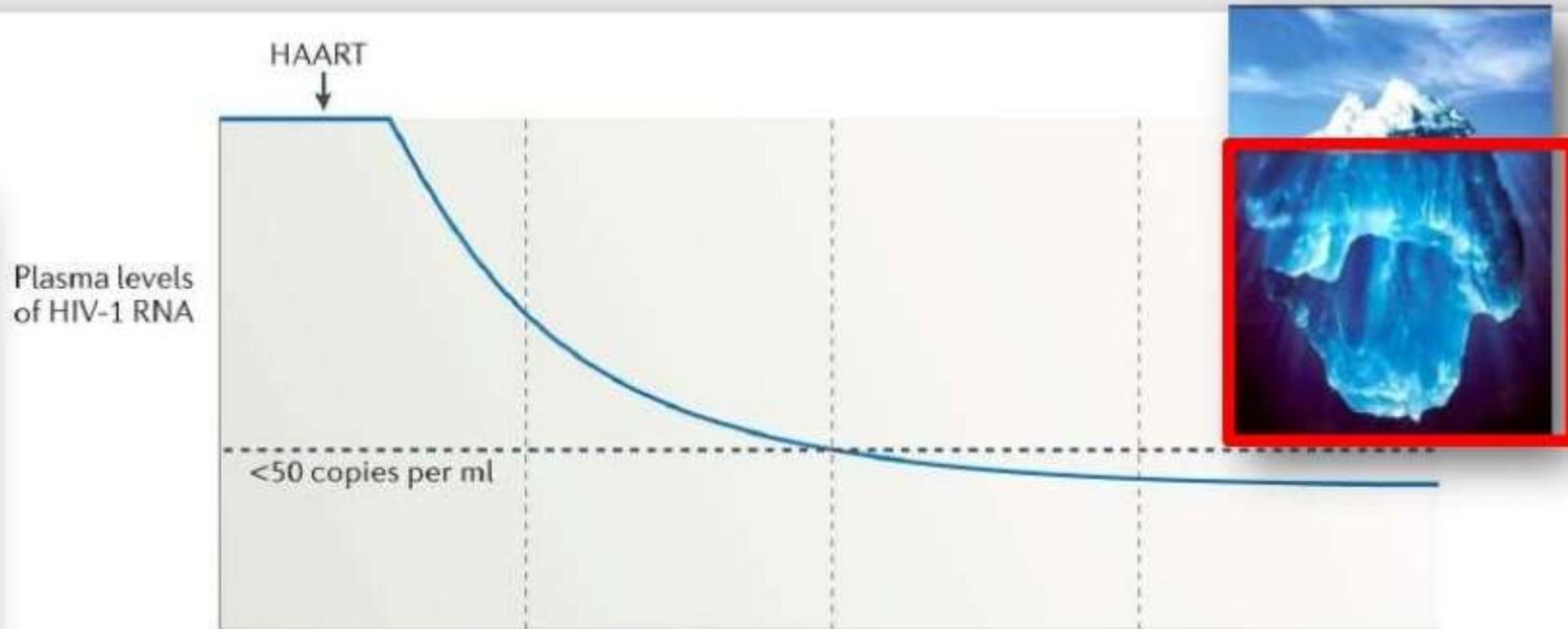
TDF + 3TC + EFV*

* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível

*Antes da HAART ...
depois da HAART*



Towards an HIV cure: a global scientific strategy



Phase	1	2	3	4
Cell type harbouring HIV	Activated CD4 ⁺ T cells	<ul style="list-style-type: none"> • Memory CD4⁺ T cells (including T_{CM}⁺, T_{TM}⁺ and T_{EM} cells) • Naive CD4⁺ T cells 		<ul style="list-style-type: none"> • Macrophages? • Dendritic cells?
Half-life	1–2 days	1 month	9 months	∞

Cura à vista?

A Questão da cura funcional



- "Berlin patient": indivíduo HIV-pos que recebeu tx de medula de indivíduo CCR5 Δ 32 → CURA ESTERILIZANTE
- "Mississippi baby": criança nascida HIV-pos que, após receber terapia tripla, não apresenta sinais de infecção ativa: INFECÇÃO ATIVA AGORA
- "Visconti patients": grupo de 14/70 indivíduos que receberam TARV na infecção aguda e após 7 anos não apresentam mais sintomas.
- "sustained remission that doesn't require therapy"

- Limitações da TARV:
- Acesso restrito (apenas 30% da pop.)
- Custos à Saúde
- Efeitos colaterais ←
- Tratamento por toda a vida
- Resistência aos ARVs: transmitidas (6% a 16%) ou geradas ao longo da doença

Por que não é possível erradicar o vírus (ainda)?

- Alta taxa de mutação e recombinação viral
- Alta carga viral
- Manutenção do pró-vírus em reservatórios (“santuários”) de forma latente ou em replicação
- Geração de poucos anticorpos neutralizantes
- ???????

Tratamentos em desenvolvimento

- Uso de anticorpos potentes e de amplo espectro anti-Env (3BNC117)
- Uso de vacinas terapêuticas + vacinas estimulantes
- Transfusão de células tronco CCR5 deficientes
- Terapia “shock and kill”: drogas anti-latência + eliminação das células infectadas

