

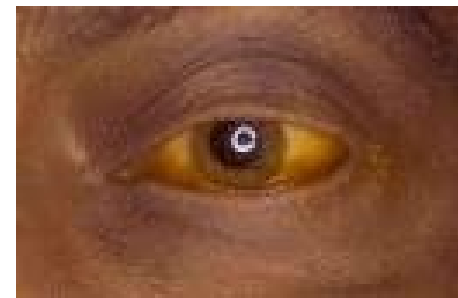
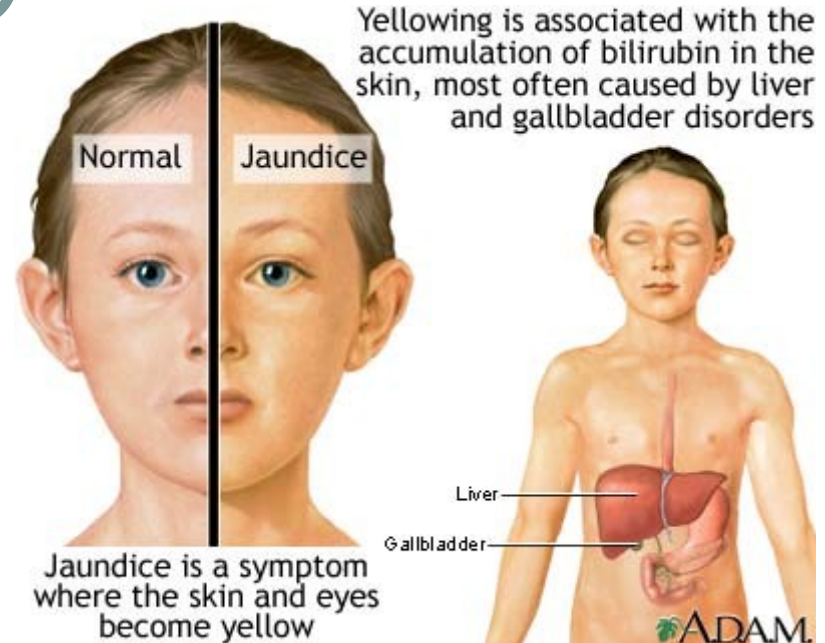
# ***Hepatitis Virais***



# Hepatitis



- Inflamação do fígado
- Alteração em enzimas hepáticas (alaminotransferase aspartatoaminotransferase e gamaglutamiltransferase – ALT AST e GGT)
- Sinais clínicos: Náuseas, dor abdominal, icterícia fadiga



# 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)  
“viróide”

# Dados do Brasil



**Distribuição dos casos confirmados de hepatites A, B, C e D no Brasil de 1999 a 2008**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A	6.864	15.511	21.037	14.474	14.909	20.827	25.521	19.428	12.444	10.562
B	3.910	7.164	7.640	8.306	12.159	14.408	16.201	15.795	11.719	12.459
C	2.282	4.997	5.192	6.625	9.785	15.534	17.646	17.627	11.804	13.360
D	10	59	54	111	175	121	150	184	123	139

Fonte: SINAN/SVS/MS. Dados sujeitos à revisão atualizados em 16 de setembro de 2009

- **Hepatite B:** 2 milhões de portadores crônicos
- **Hepatite C:** 3 milhões de portadores crônicos

**TOTAL:** 5 milhões de infectados: 8 vezes mais que número de portadores de HIV

# O vírus da hepatite A (HAV)

- **Classificação:**

- **Família: Picornaviridae**

- **Gênero: Hepatovirus**

- **Partículas de 27 a 32 nm**

- **Não envelopado**

- **Simetria icosaédrica**

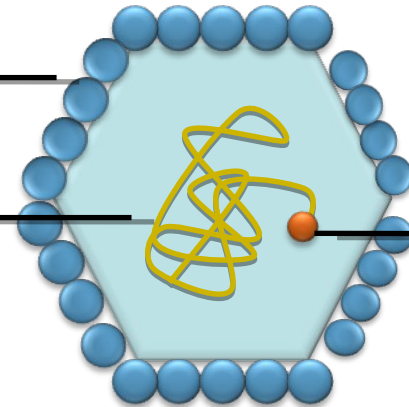
- **RNA fita simples (+) 7.5 Kb**



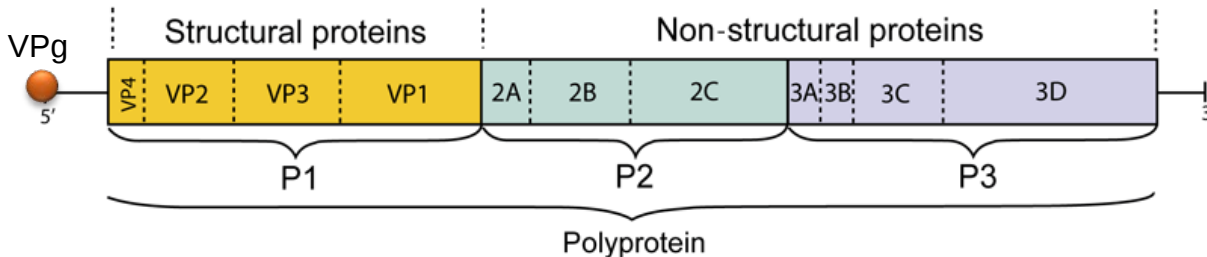
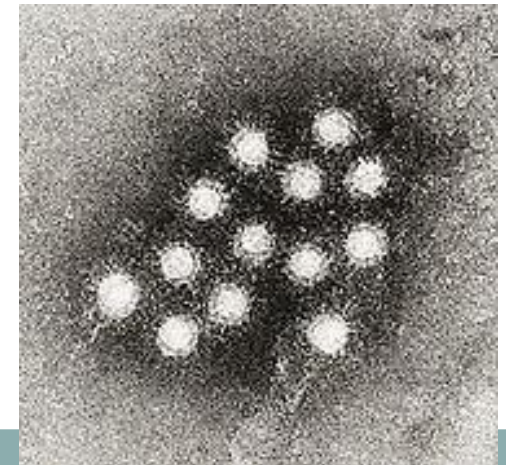
Capsídeo ←

RNA ←

→ VPg



M.E do HAV



# Transmissão do HAV

*Fezes contaminadas pelo HAV*

*mãos*

*esgoto*

*Suprimento de água*

*Ambientes  
hídricos*



*Frutos do  
mar*

*homem*

# Transmissão do HAV

---



Formas de transmissão da Hepatite A:

- ingestão de água ou alimentos

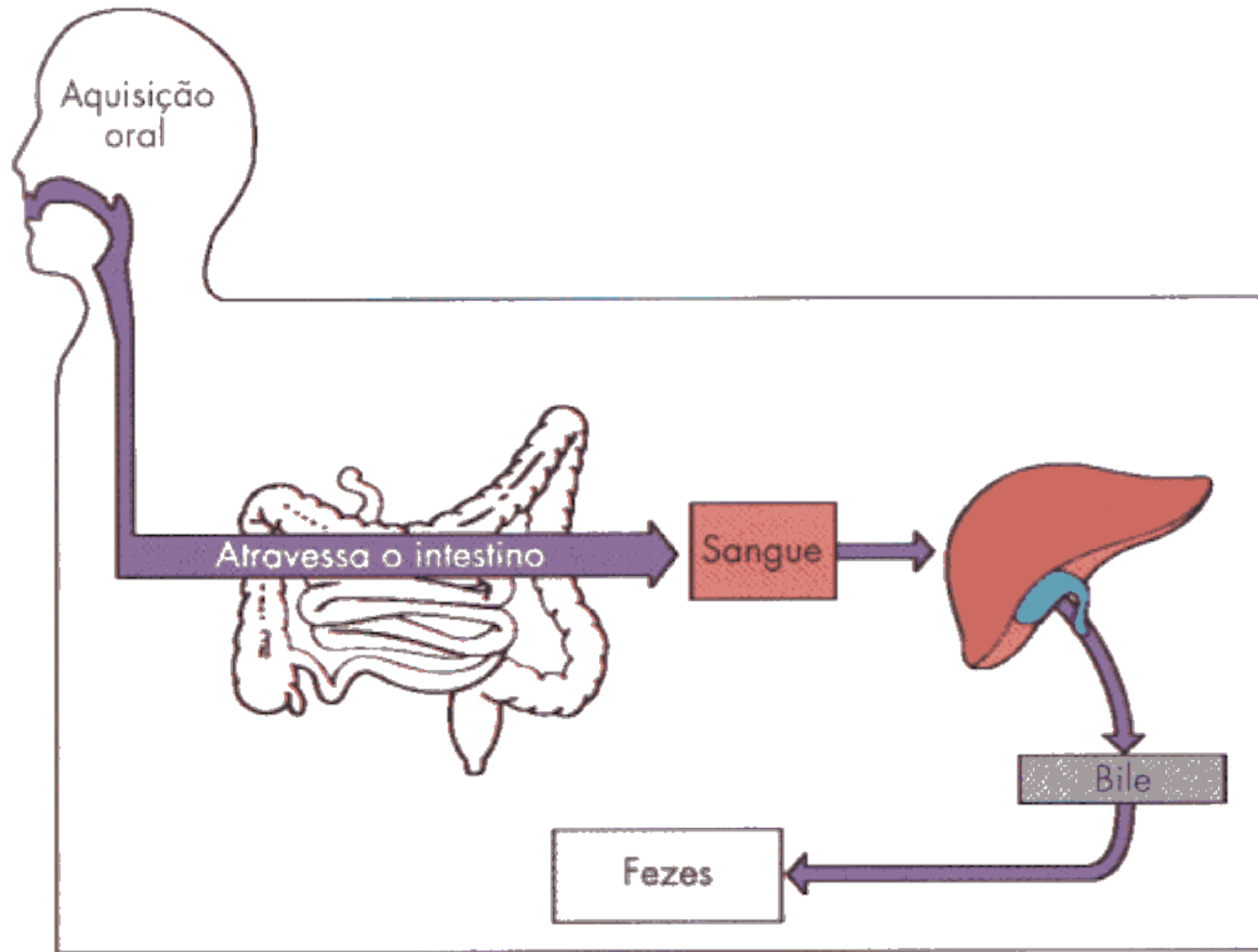
contaminados

- contato sexual oral-anal
- mãos contaminadas
- contato indireto (fômites)



# Tropismo do vírus da hepatite A no organismo

---





# Aspectos clínicos da hepatite A



- ✓ **Período de incubação:** média 30 dias  
(15-50 dias)
- ✓ **Icterícia por grupo etário:**
  - ✓ < 6 anos <10%
  - ✓ 6 – 14 anos 40%-50%
  - ✓ > 14 anos 70%-80%
- ✓ **Complicações (raras):**
  - hepatite fulminante
  - hepatite colestática
  - hepatite arrastada
- ✓ **Cronicidade:** Não

# *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**

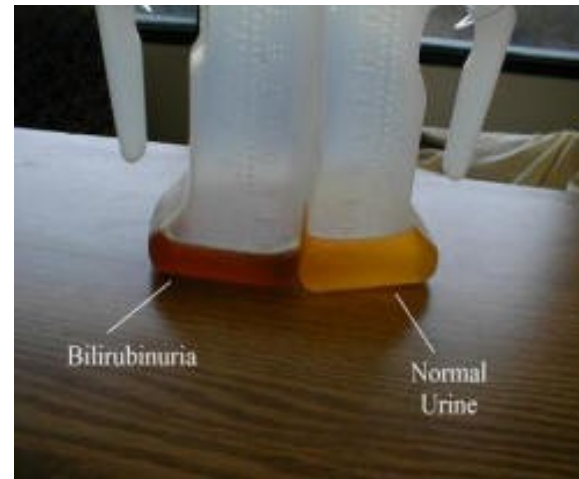
# Diagnóstico da hepatite A

## 1. Diagnóstico clínico

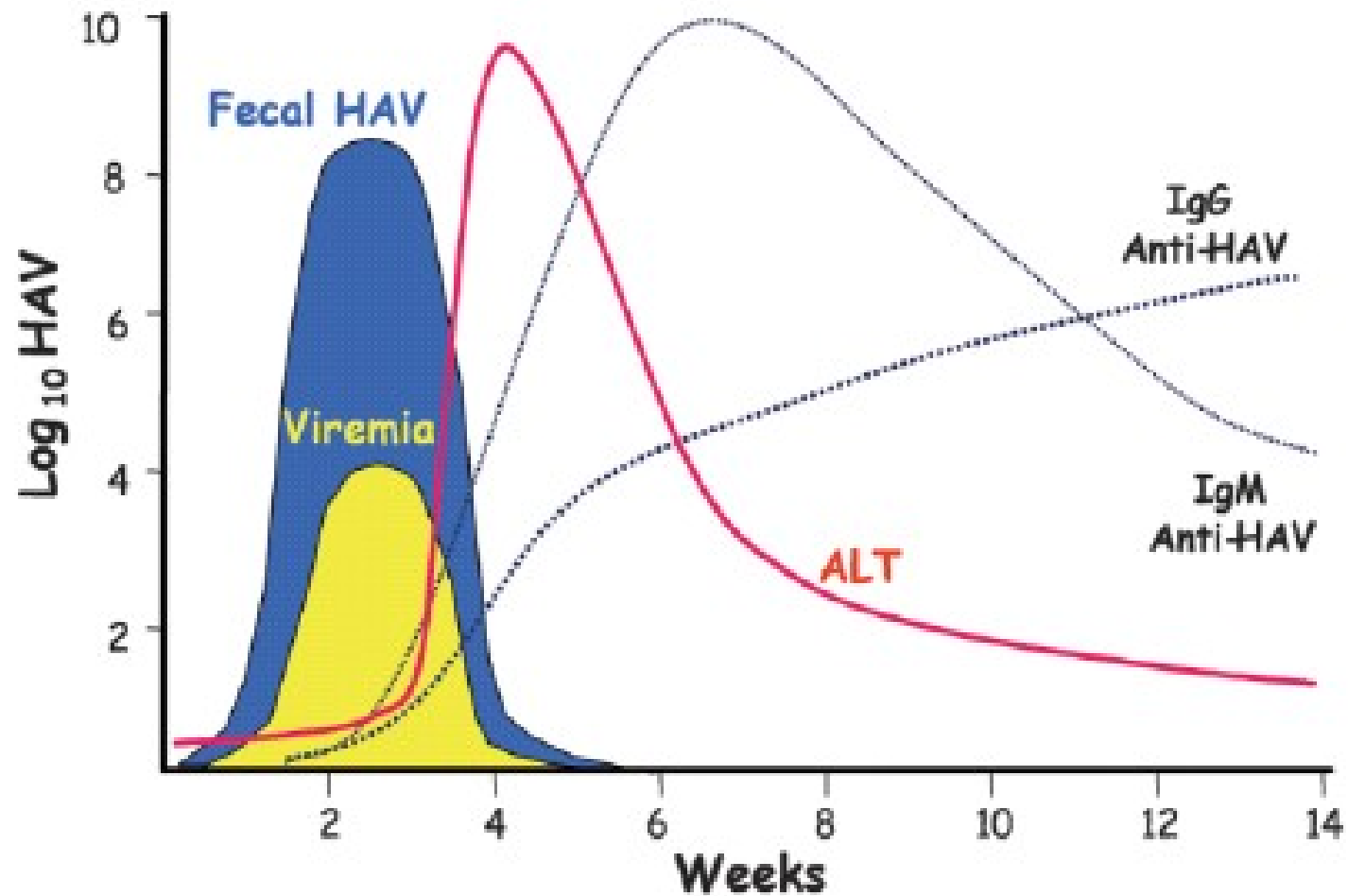
- ✓ Pródromo: síndrome gripal, astenia, febre, cefaléia
- ✓ Fase aguda: icterícia, colúria, acolia fecal, náuseas, vômitos, hepatomegalia, dor abdominal

## 2. Diagnóstico bioquímico

- ✓ Hepatograma (ALT, AST, FA, gama GT)



# Diagnóstico da Hepatite A



# Diagnóstico da Hepatite A



## 3. Diagnóstico sorológico

Pesquisa de anticorpos por EIA

Anti-HAV Total	Anti-HAV IgM	Interpretação
(+)	(+)	Infecção recente pelo vírus da hepatite A
(+)	(-)	Infecção passada pelo vírus da hepatite A
(-)	(-)	Ausência de contacto com o vírus da hepatite A, não imune



## 4. Diagnóstico molecular

Pesquisa do genoma viral (hibridização, RT-PCR)



# Prevenção e controle da hepatite A

- Saneamento básico
- Higiene pessoal
- Imunoglobulina
- **Vacina:** Inativada

Altamente imunogênica

Eficácia pré e pós-exposição



## *Quem deve ser vacinado??*

- Crianças
- Viajantes para região endêmica
- Homossexuais masculinos
- Receptores de sangue
- Usuários de drogas
- Portadores de doença hepática crônica



*Hepatitis B*

# Hepatite B

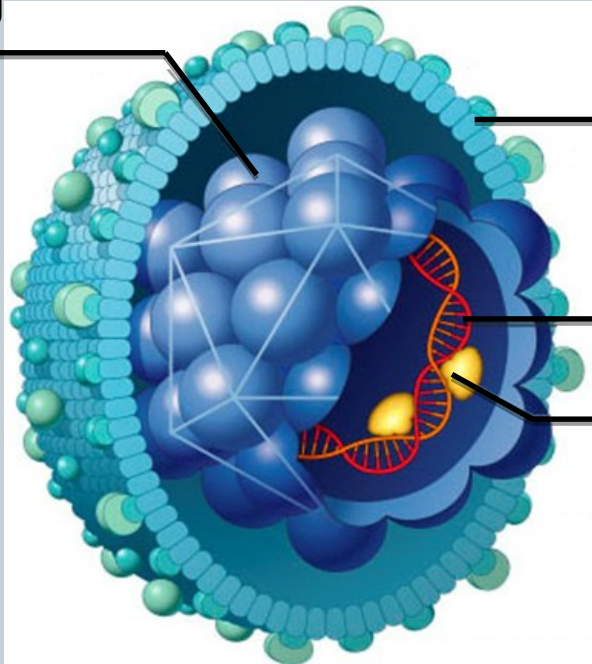


- ✓ *Duas bilhões de pessoas infectadas pelo HBV*
- ✓ *350 milhões de portadores crônicos*
- ✓ *Possibilidade de evolução para cirrose e hepatite fulminante*
- ✓ *1-2 milhões de óbitos/ano*
- ✓ *100 vezes mais infeccioso do que o HIV*



# Virus da Hepatite B (HBV)

HBcAg  
(core)



HBsAg  
(envelope)

DNA

TR

DNA fd parcialmente duplo + TR

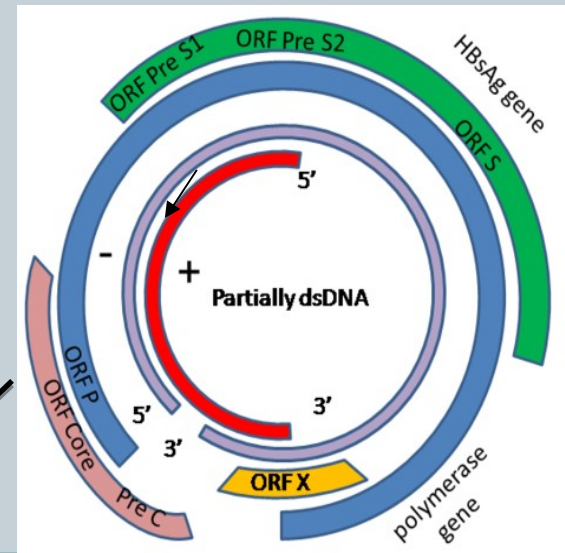
Capsídeo icosaédrico: HBcAg

Envelope: HBsAg

Genoma: 3.200 pb

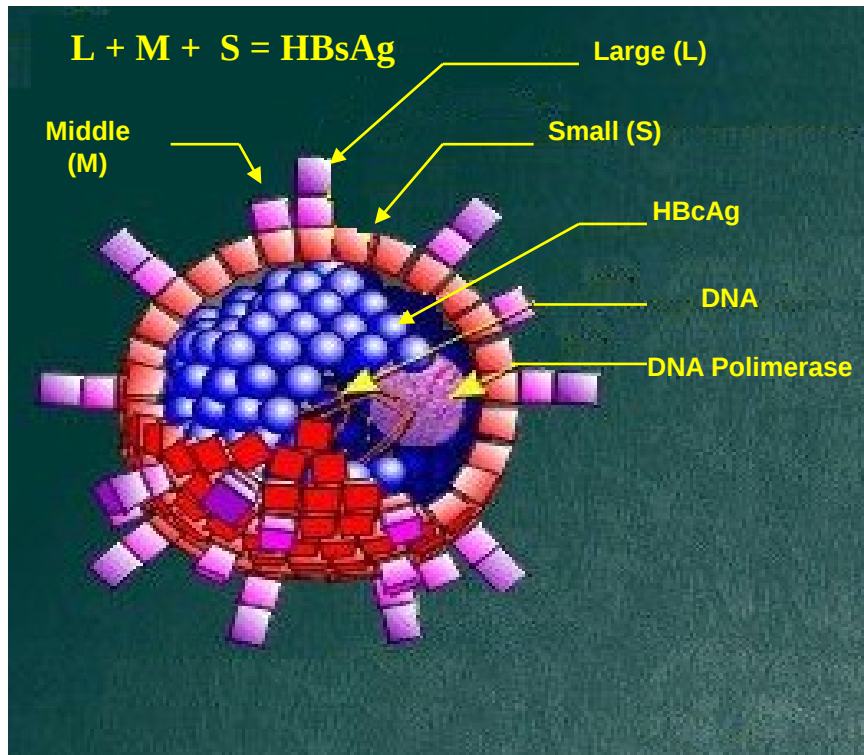
4 genes sobrepostos: 7 proteínas

{ HBcAg  
  HBeAg



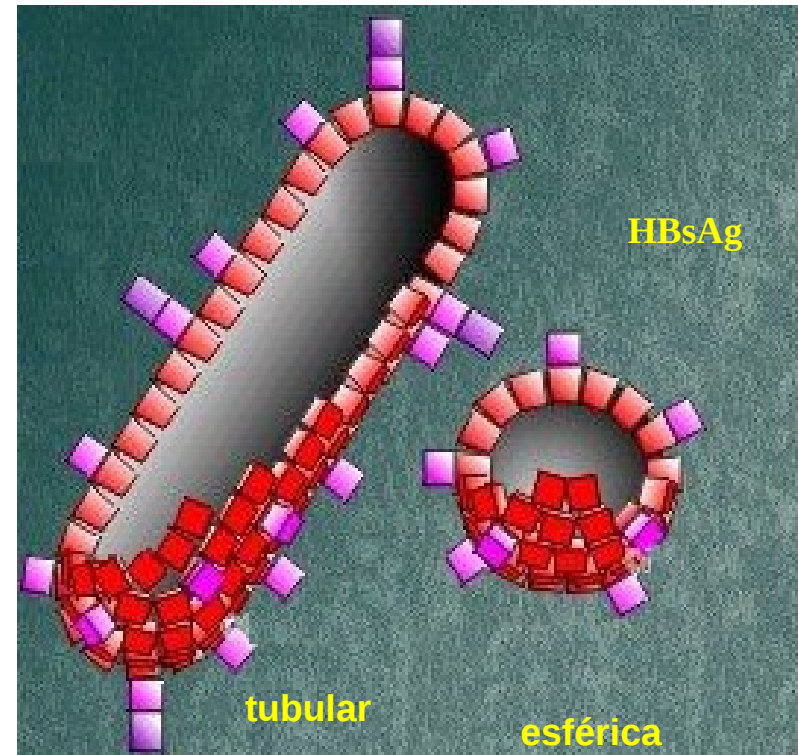
# TIPOS DE PARTÍCULAS DO HBV

## Partícula completa



- Partícula de Dane
- diâmetro de 42 nm
- concentração de  $10^9$  partículas/ml

## Partículas incompletas



- esféricas e tubulares
- diâmetro de 22 nm
- concentração de  $10^{13}$  partículas/ml

## *Antígenos presentes no vírus da Hepatite B*

- Ag superfície: HBsAg

Presente no envelope viral, induz a síntese de Ac neutralizantes

- Ag de centro estrutural (core) HBcAg

- Antígeno solúvel: HBeAg

# Vias de transmissão do HBV

---



- Sexual (DST)
- Parenteral
- Vertical
- Intrafamiliar



# Transmissão Vírus da hepatite B-HBV

- Sexual
- Parenteral
- Perinatal
- Intrafamiliar

## How hepatitis is spread

INFECTION SOURCE	TRANSMISSION PROBABILITIES		
	Definitely	Rarely	Suspected
Between family members	B		C
Job exposure to blood	B C		
Needle-stick injuries	B C		
IV drug use (shared needles)	B C		
Transfusions	B C		
Hemodialysis	B C		
Orally		B C	
Sexually	B	C	
Anal/oral sex	B		C
Mother to child at birth	B	C	
Body piercing	B C		
Acupuncture/tattooing	B C		
Recreational cocaine	B C		

B B virus    C C virus

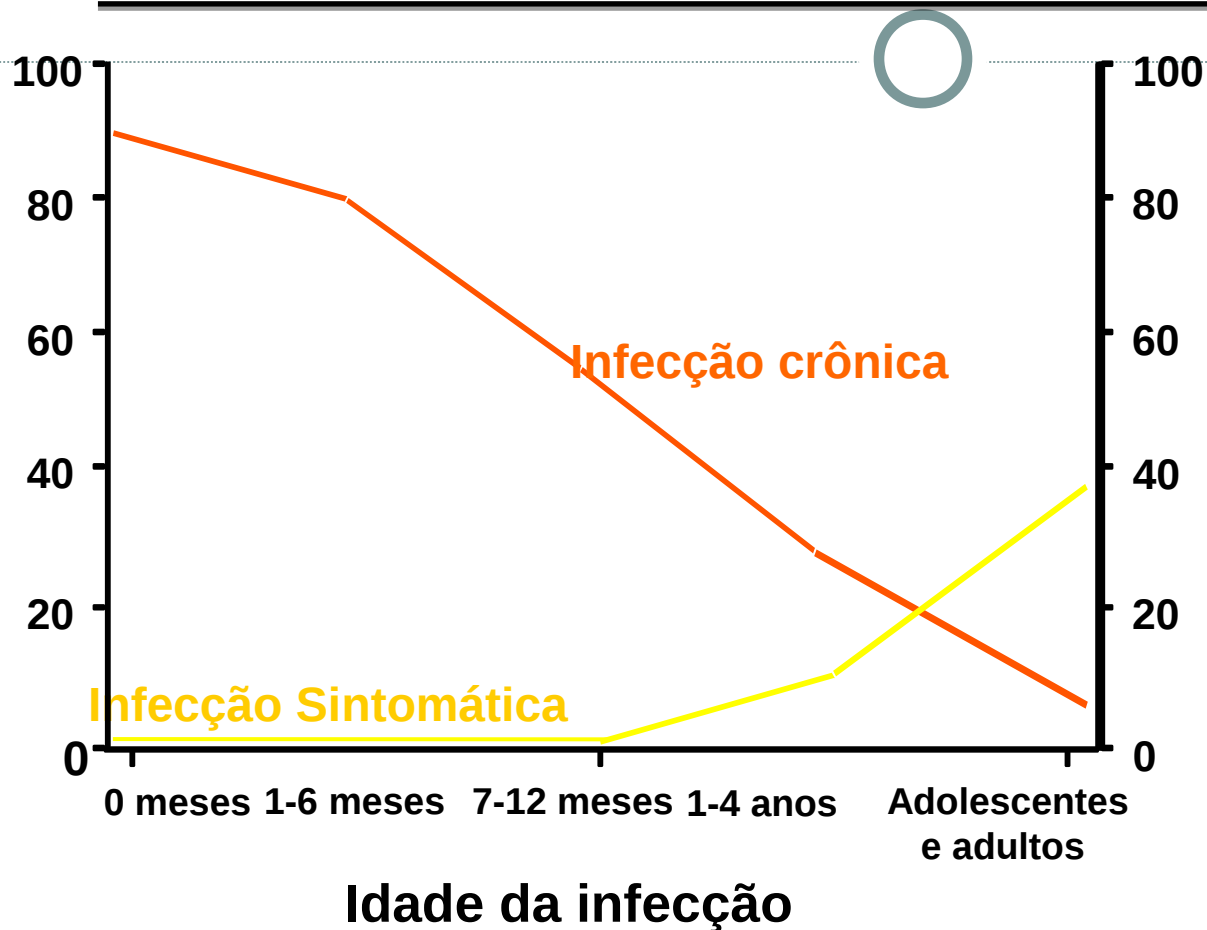
# *Imunopatogenia da Hepatite B*

---

- HBV não é citotóxico.
- Destruição celular imunomediada (LT CD
- Em hospedeiros que não ativam a resposta imune vigorosamente durante a fase aguda da infecção desenvolvem quadros crônico
- A resposta imune ineficiente resulta em dano hepático progressivo e fibrose.



## *Evolução da infecção pelo HBV de acordo com a idade*



Forma ictérica: 30%

Forma crônica:

90% em RN

5% a 10% > 5 anos

# Curso clínico da hepatite B em adultos

**Hepatite B aguda**

**Resolução**

**Hepatite fulminante**

**Hepatite B crônica**

**Persistente**

**Ativa**

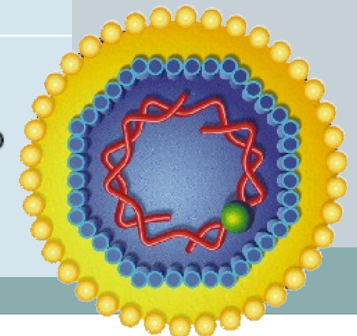
**Cirrose**

**HCC**



## Diagnóstico: Marcadores sorológicos da infecção pelo HBV

Marcador	Significado
HBsAg	É o primeiro marcador que aparece no curso da infecção pelo HBV. Na hepatite aguda, ele declina a níveis indetectáveis em até 24 semanas.
Anti-HBc IgM	É marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção.
Anti-HBc IgG	É marcador de longa duração, presente nas infecções agudas e crônicas. Representa contato prévio com o vírus.
HBeAg	É marcador de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade.
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg, indica o fim da fase replicativa.
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas.



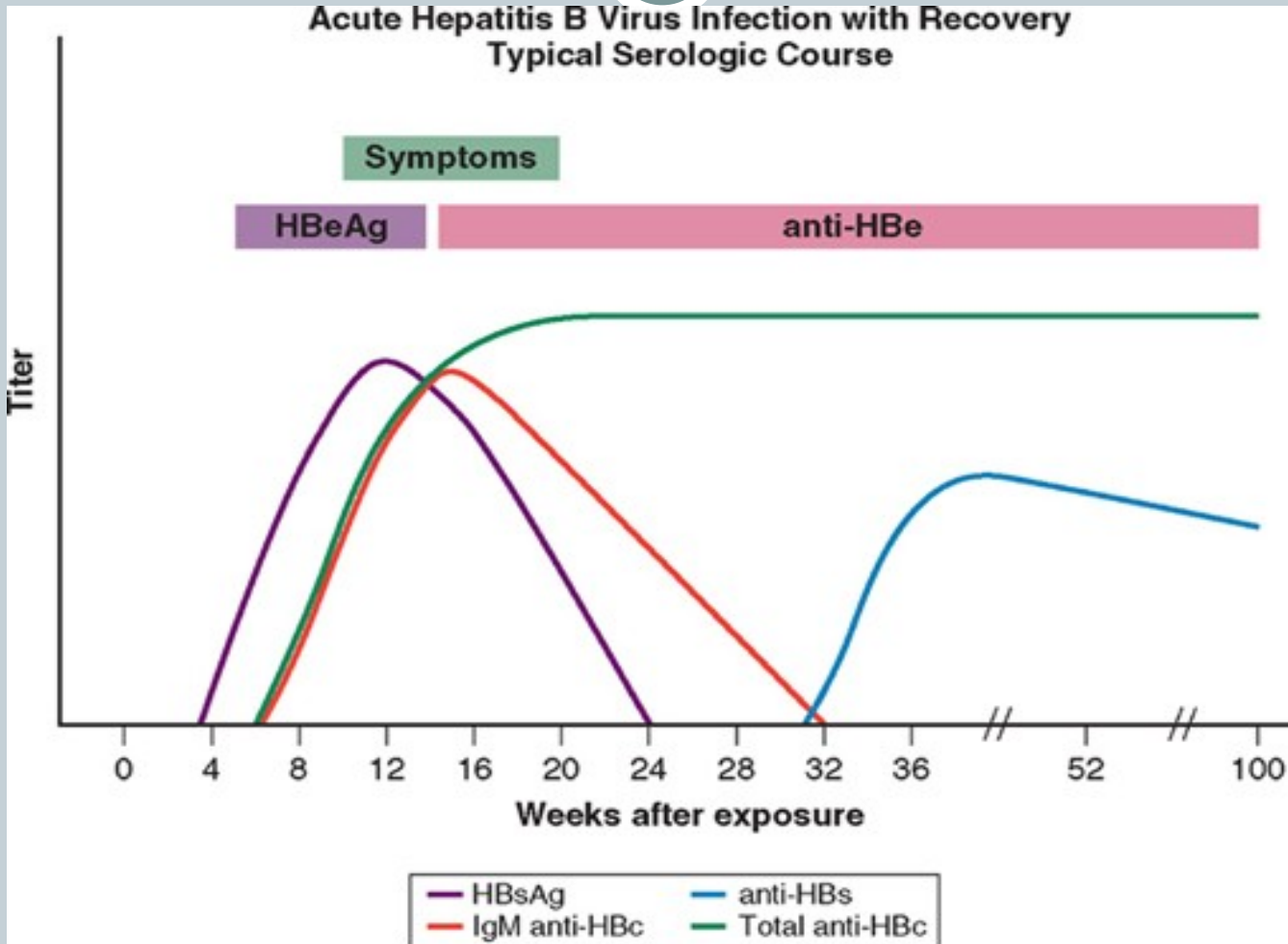
# Hepatite B aguda e Cura

*Definição: Infecção prévia pelo HBV sem evidências virológicas, bioquímicas ou histológicas de infecção viral ativa ou doença*

*Perfil sorológico:*

- ✓ *anti-HBc e anti-HBs +/-*
- ▢ *HBsAg negativo*
- ▢ *HBV-DNA indetectável no soro*
- ▢ *Níveis normais de ALT*

# Infecção aguda

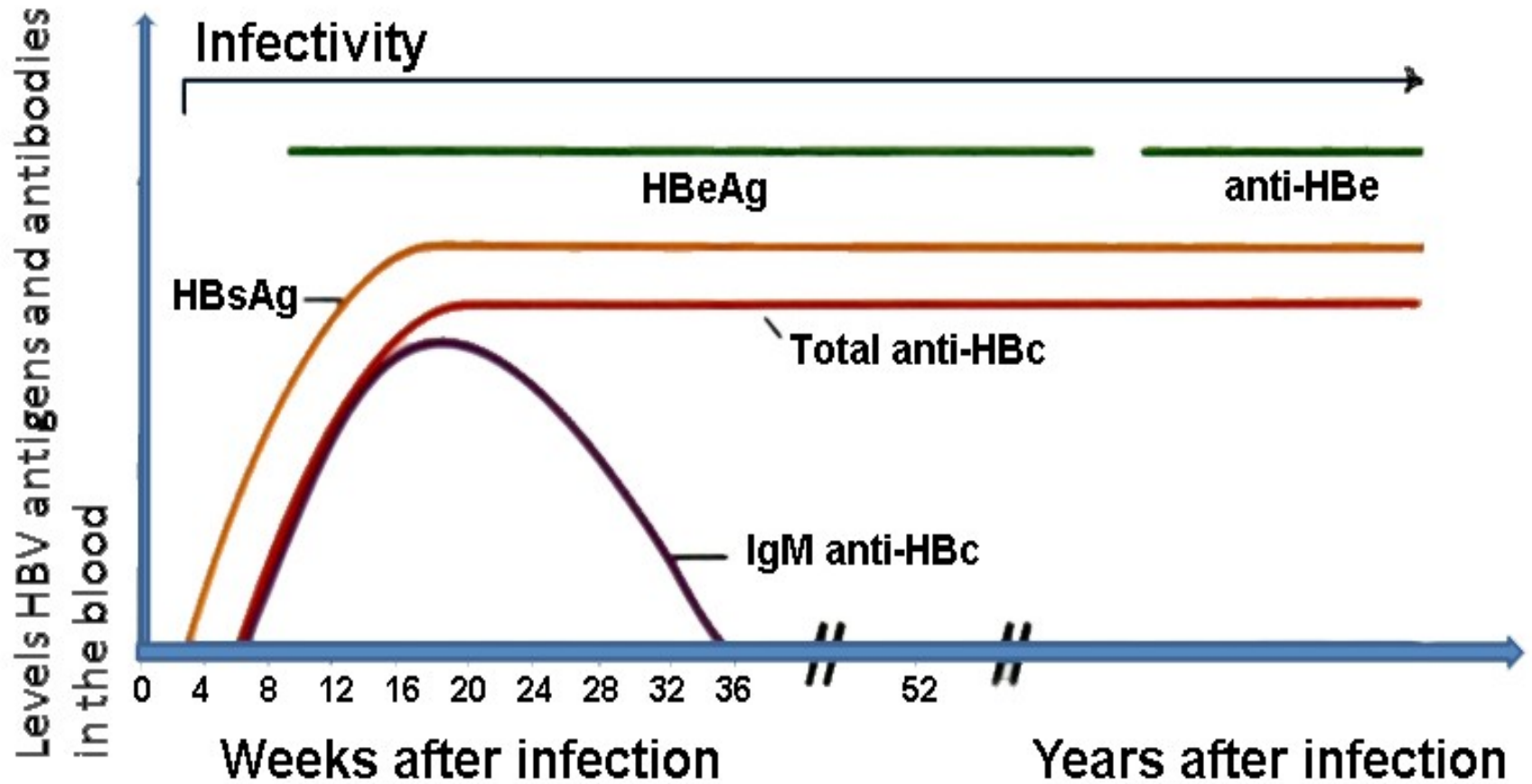


# Hepatite B crônica

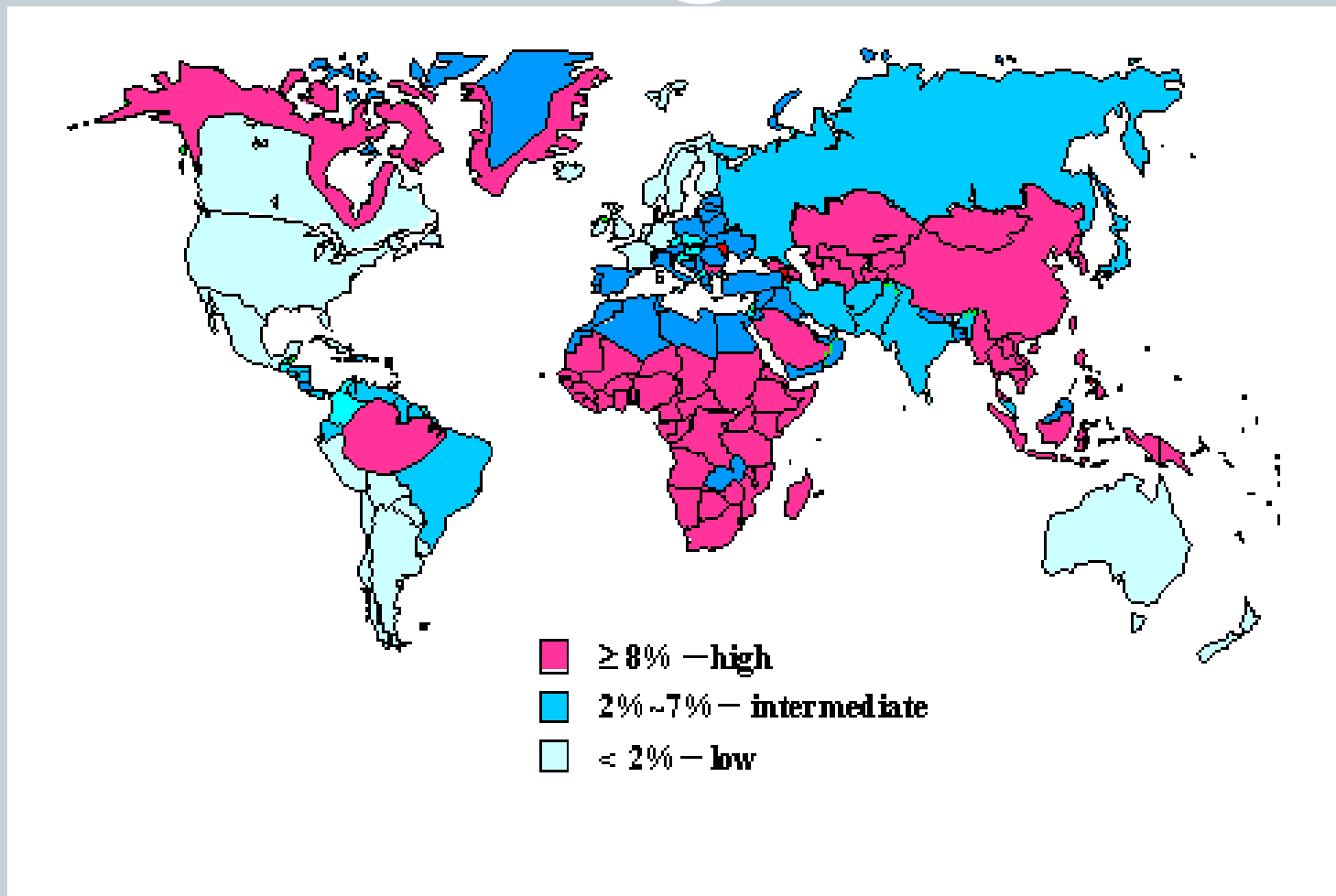


- *Definição: Doença necroinflamatória do fígado causada pela infecção crônica pelo HBV*
- *Perfil sorológico e histológico:*
  - ▢ *HBsAg positivo por mais de 6 meses.*
  - ▢ *HBeAg positivo ou negativo*
  - ▢ *HBV-DNA no soro  $>10^5$  cópias /ml.*
  - ▢ *Elevação persistente ou intermitente de ALT/AST*
  - ▢ *Biópsia hepática compatível com hepatite crônica ativa com grau  $> 4$*

# *Infecção crônica*



# *Distribuição geográfica da infecção crônica pelo HBV*

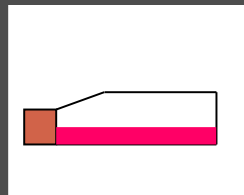
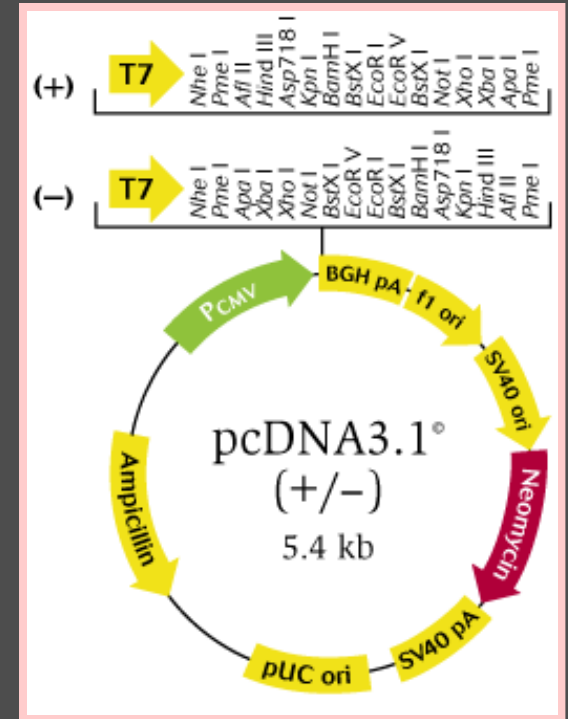
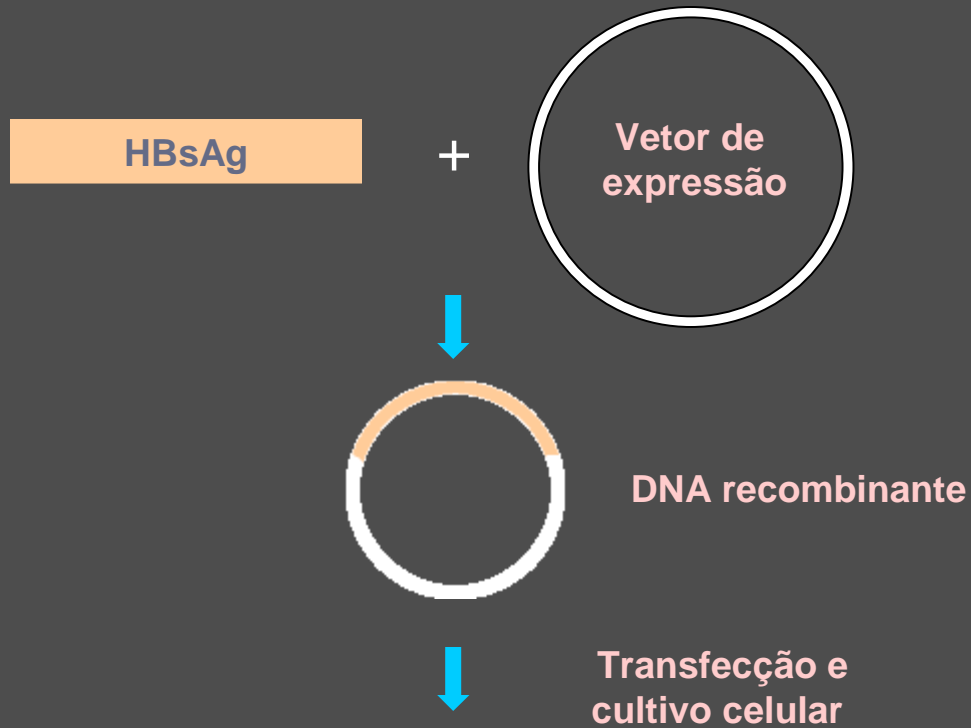


## *Programa de Imunização - PNI/MS*



- ▣ *Vacinação ampla de recém nascidos desde 1998 sendo:*
  - *1ª dose ao nascer*
  - *2ª dose aos 6 meses*
- ▣ *Grupos de risco de qualquer faixa etária*
  
- ▣ *A partir de 2003: vacinação disponível para a população com idade até 20 anos*

# Etapas da Produção da Vacina



Purificação  
protéica



Inoculação

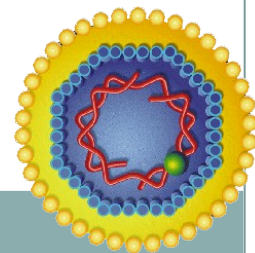




# Interpretação dos marcadores sorológicos

---

Interpretação	HbsAg	HbeAg	Anti HBe-IgM	Anti HBe-IgG	Anti-HBe	Anti-HBs
Suscetível	-	-	-	-	-	-
Incubação ou vacinação recente	+	-	-	-	-	-
Fase aguda	+	+	+	+/-	+/-	-
Fase crônica	+	+/-	+/-	+	+	-
Imunidade, Resposta vacinal	-	-	-	-	-	+
Infecção passada resolvida	-	-	-	+	+	+



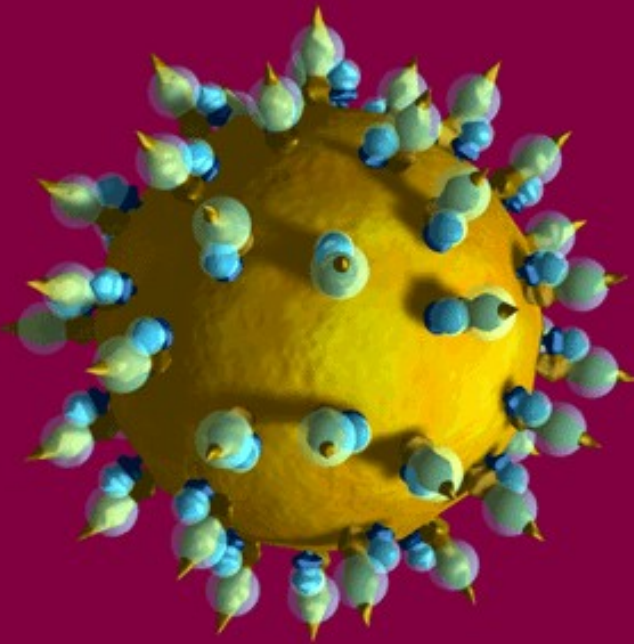


*Hepatite C*

# *Vírus da Hepatite C (HCV)*

---

**Model of Human Hepatitis C Virus**



## *Classificação*

*Família Flaviviridae*

- *Flavivirus*

Gênero - *Pestivirus*

- *Hepacivirus*

# *Vírus da Hepatite C (HCV)*

## *Epidemiologia*

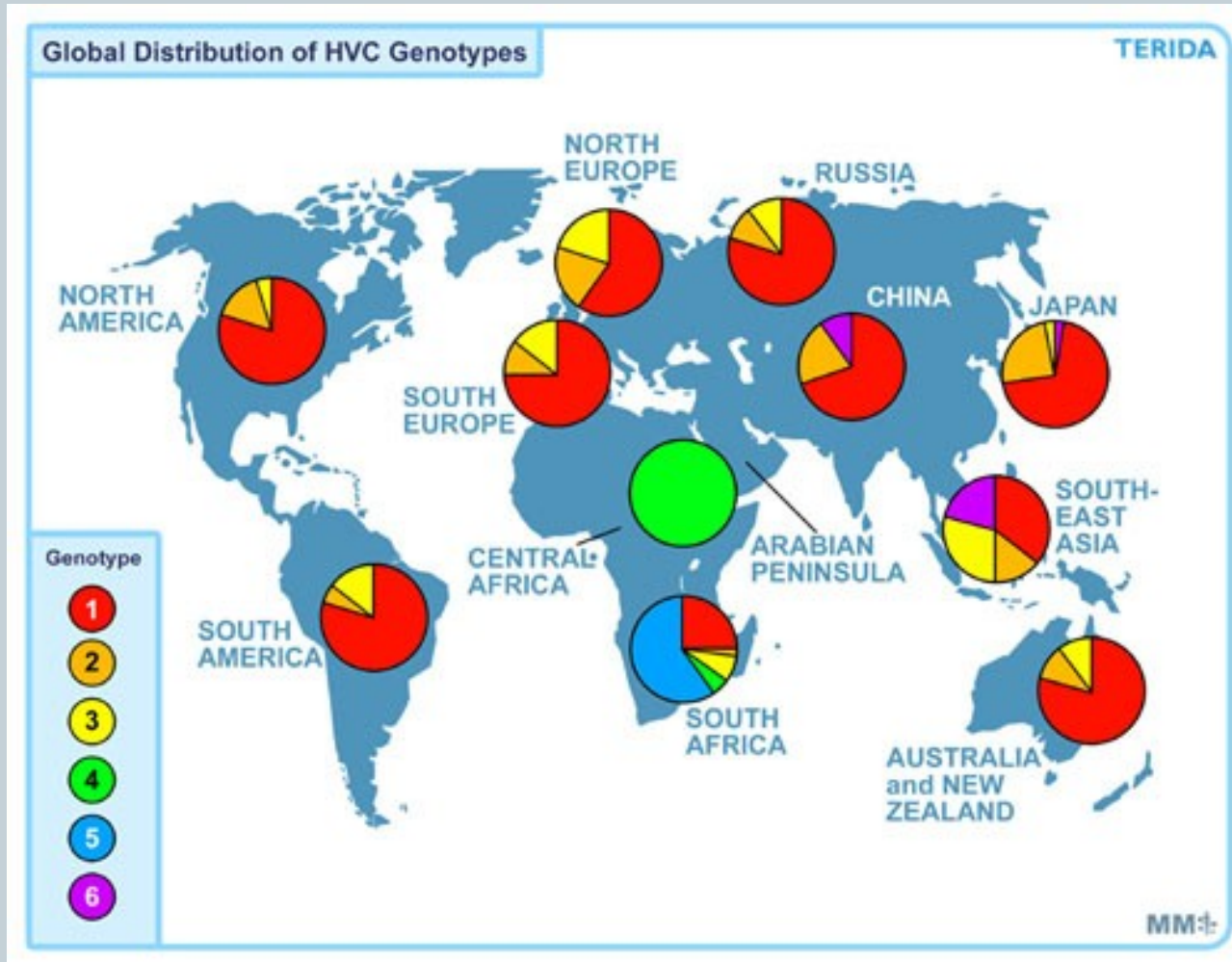
- ✓ *Epidemia silenciosa do novo milênio*
- ✓ *≈ 170 milhões de indivíduos infectados no mundo*
- ✓ *Prevalência ~1-2% Europa, AN e AS (até 10-20% regiões África e no Egito)*
- ✓ *Alto índice de cronicidade (> 80%)*
- ✓ *Principal causa de transplante hepático*

# Genotipos, Subtipos e quasispecies



<i>Termo</i>	<i>Definição</i>	<i>% homologia de nucleotídeos</i>
<i>Genotipo</i>	<i>Heterogeneidade entre diferentes vírus HCV</i>	<i>66 a 69</i>
<i>Subtipos:</i>	<i>Vírus estreitamente relacionados dentro de cada genótipo</i>	<i>77 a 80</i>
<i>Quasispecies</i>	<i>Complexa população de vírus dentro de um mesmo indivíduo</i>	<i>91 a 99</i>

# Genótipos do HCV



# *Quasispecies na hepatite C*



Acúmulo de mutações



Amplo espectro de variantes infectando um mesmo hospedeiro



Dificulta a resposta imune

Resistência a antivirais

Dificuldade na produção de vacinas

# *História natural da hepatite C*

---

- ✓ *Período de incubação: 3-12 semanas*
- ✓ *Infecção normalmente assintomática (75%)*
- ✓ *Aspecto clínico mais importante: alto índice de progressão a cronicidade (70-80%)*
- ✓ *Cerca de 20% dos pacientes crônicos desenvolvem cirrose em cerca de 20 anos*



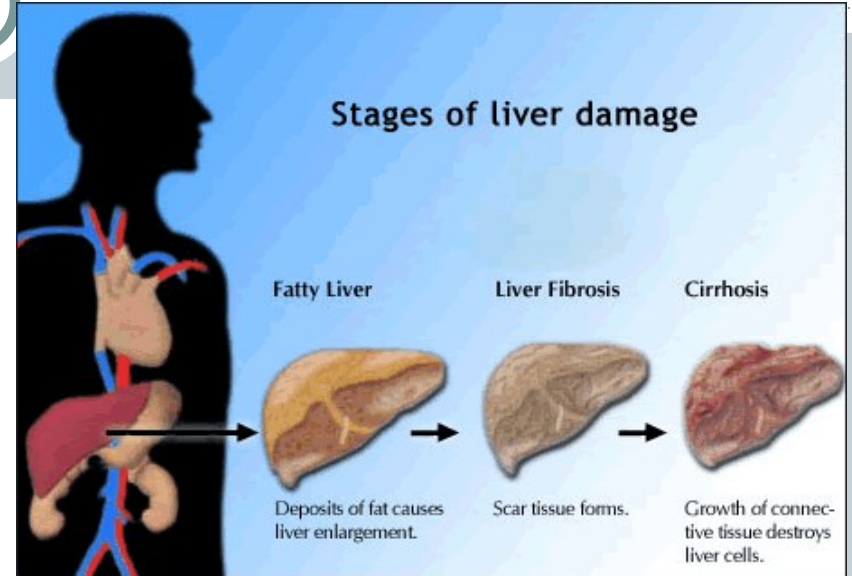
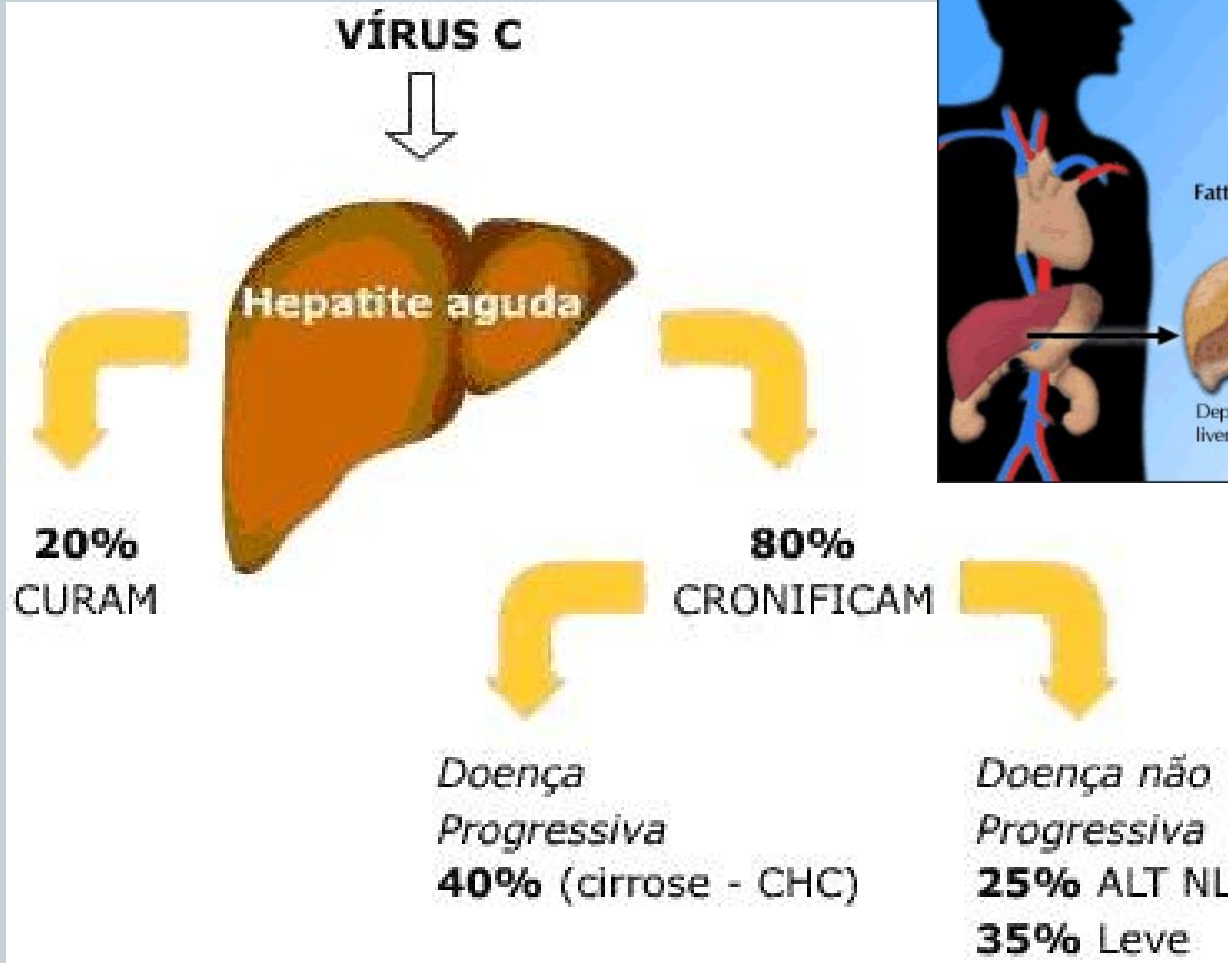
# *História natural da hepatite C*



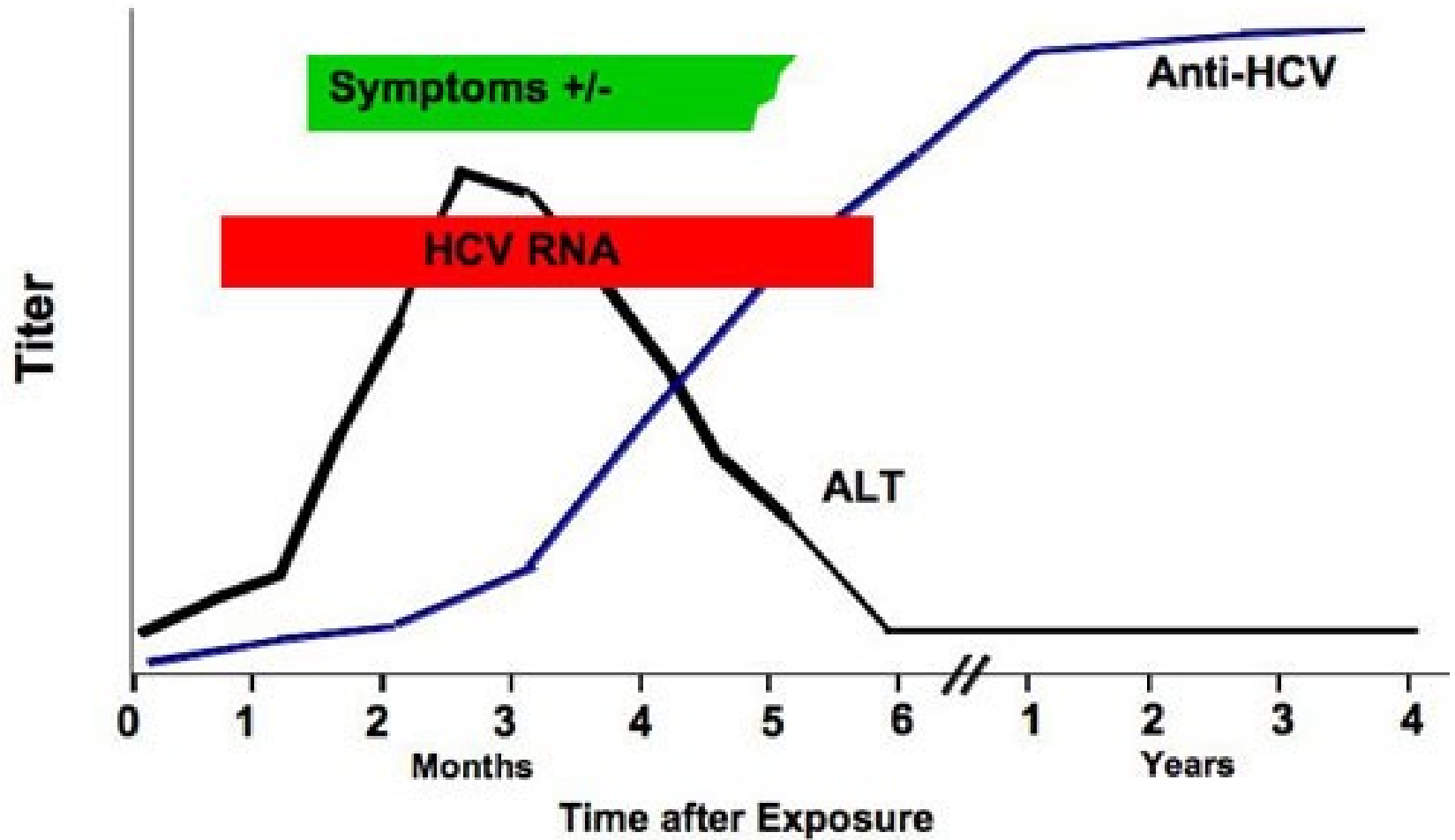
- ✓ *Após estabelecida a cirrose, a taxa de desenvolvimento de HCC é de 1-4% ao ano.*
- ✓ *HCC: resultado de alterações genéticas devido ao constante processo de regeneração celular.*
- ✓ *Fatores que podem interferir na evolução:*  
*Virais: volume do inóculo, genótipo*

*Hospedeiro: idade no momento da infecção, sexo, coinfeção com HBV ou HIV e consumo de álcool.*

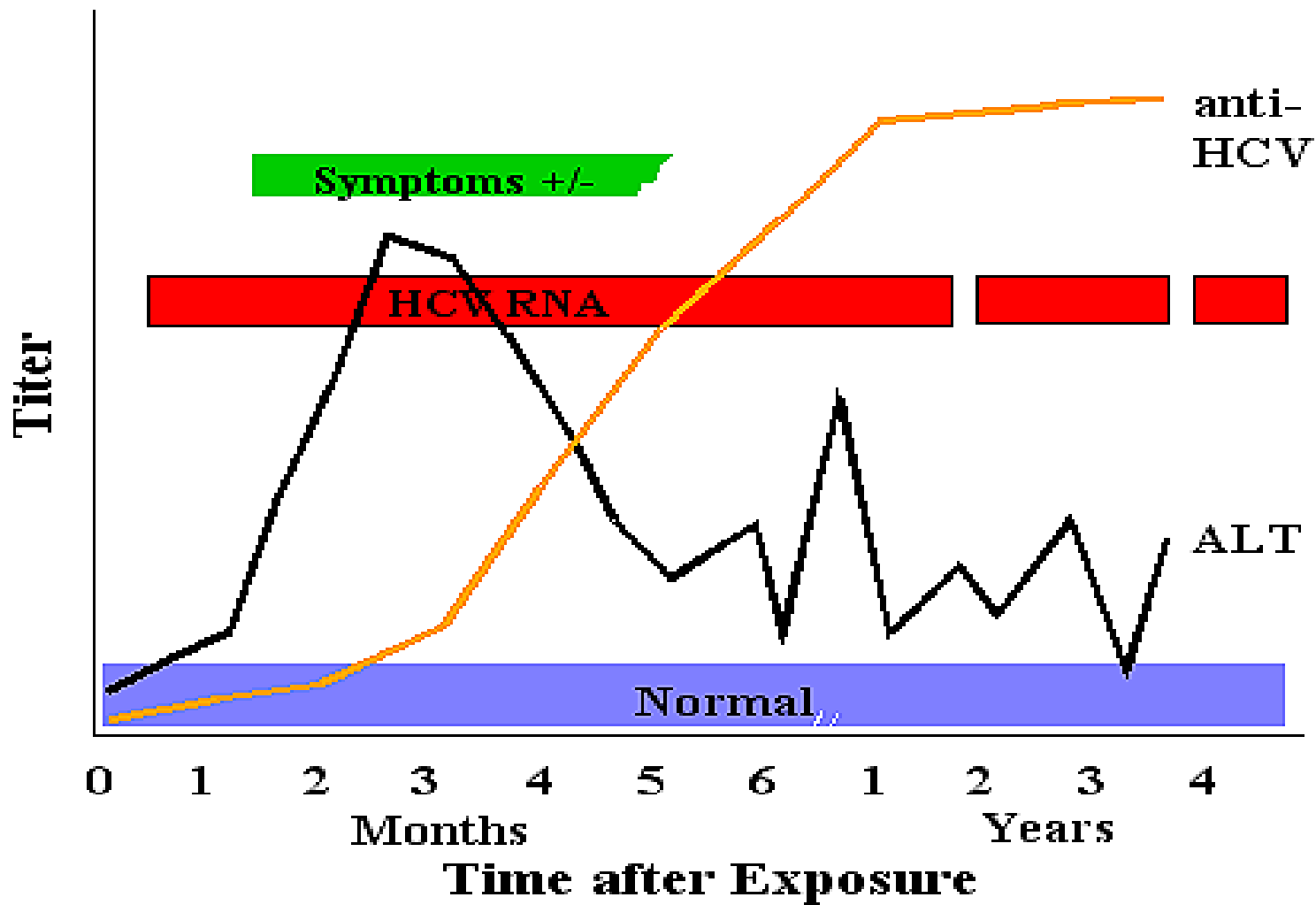
# História natural da hepatite C



# *Hepatitis C aguda*



# Hepatite C crônica



# Transmissão Vírus da hepatite C

## Transmissão parenteral

- ✓ *Transfusão ou transplante de doador infectado*
- ✓ *Uso de drogas injetáveis*
- ✓ *Hemodiálise (anos de tratamento)*
- ✓ *Acidente com material perfurocortante (agulhas/lancetas)*

### How hepatitis is spread

INFECTION SOURCE	TRANSMISSION PROBABILITIES		
	Definitely	Rarely	Suspected
Between family members	B		C
Job exposure to blood	B C		
Needle-stick injuries	B C		
IV drug use (shared needles)	B C		
Transfusions	B C		
Hemodialysis	B C		
Orally		B C	
Sexually	B	C	
Anal/oral sex	B		C
Mother to child at birth	B		C
Body piercing	B C		
Acupuncture/tattooing	B C		
Recreational cocaine	B C		

B B virus    C C virus

# Transmissão Vírus da hepatite C

## Transmissão perinatal

- ✓ Nascimento de mãe infectada pelo HCV

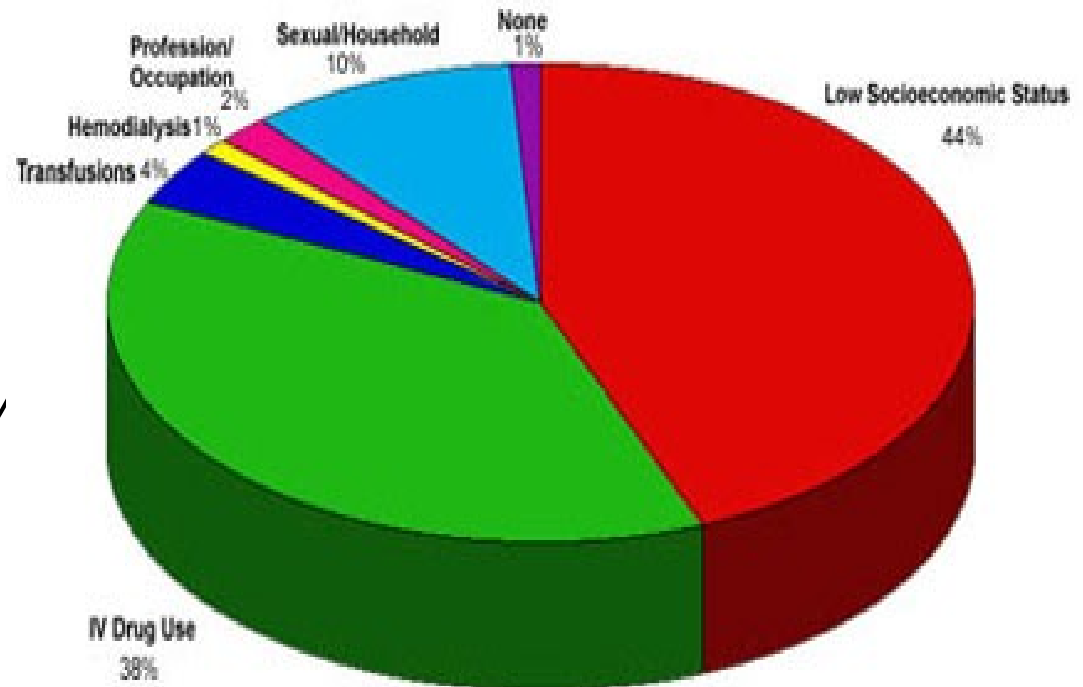
## Transmissão sexual/intrafamiliar

- ✓ Exposição sexual/domiciliar com paciente anti-HCV positivo e múltiplos parceiros sexuais

## Casos esporádicos

- ✓ Sem fator de risco identificável (até 40%)

Risk Factors for Acute Hepatitis C  
United States, 1990-1993



Source: CDC Sentinel Counties Study of Acute Viral Hepatitis C

# ***Diagnóstico Hepatite C***

## **Testes sorológicos**

### *Deteção de anti-HCV*

- ✓ *Anticorpo inicialmente detectado 8-10 semanas após a infecção*
- ✓ *Marcador não relacionado ao curso da infecção*

1. *ELISA(Triagem inicial)*
2. *Imunoblot (confirmatório)*

## **Testes moleculares**

### *Deteção de HCV RNA*

- ✓ *detectado 1-2 sms p.i. e 4-6 sms antes a-HCV*
- ✓ *permanece presente na hepatite C crônica*
- ✓ *Marcador de viremia*

### *RT-PCR*

- ✓ *Teste qualitativo*
- ✓ *Teste quantitativo*

# *Prevenção da Hepatite C*

---

- ✓ *Seleção de doadores de tecido, órgão e sangue*
- ✓ *Modificação de comportamento de alto risco*
- ✓ *Precauções com sangue e fluidos corpóreos*



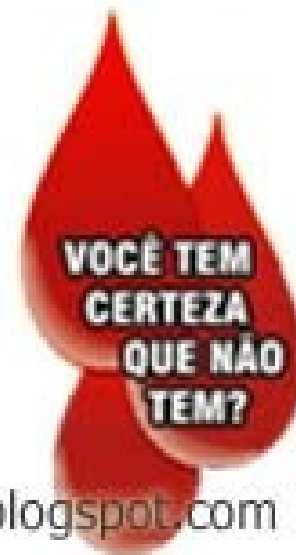


**Uma a cada 12 pessoas no mundo  
está contaminada com o vírus das  
hepatites B ou C ...**

**... 95% delas não sabe ...**

**... porque não há sintomas ...**

**... e o vírus não é  
identificado  
em exames de  
sangue  
de rotina.**



[www.animando-c.blogspot.com](http://www.animando-c.blogspot.com)