

Ministério da Saúde

MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS

Brasília-DF 2017

Ministério da Saúde

Lista de Abreviaturas

ALT	alanina aminotransferase ou alanina transaminase
Anti-HBs	anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	aspartato aminotransferase
cccDNA	DNA circular covalentemente fechado (do inglês circular <i>covalently closed DNA</i>)
CLDN1	claudina-1
CO	ponto de corte (do inglês <i>cut-off</i>)
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CV	carga viral
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
EA	eventos adversos
EGFR	receptor de fator de crescimento epidérmico (do inglês <i>epidermal growth factor receptor</i>)
ELISA	ensaio imunoenzimático (do inglês <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EphA2	receptor de efrina A2 (do inglês <i>ephrin type-A receptor 2</i>)
FO	fluido oral
G	glossário
GAG	proteínas glicosaminoglicanas
HAV	vírus da hepatite A (do inglês <i>hepatitis A virus</i>)
HBcAg	antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
HBsAg	antígeno "e" do vírus da hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B ou antígeno "s" do vírus da hepatite B
HBV	vírus da hepatite B (do inglês <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	carcinoma hepatocelular (do inglês <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	vírus da hepatite C (do inglês <i>hepatitis C virus</i>)
HDV	vírus da hepatite D (do inglês <i>hepatitis D virus</i>)
HDV-Ag	antígeno do vírus da hepatite D
HEV	vírus da hepatite E (do inglês <i>hepatitis E virus</i>)
HIV	vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>)
IgG	imunoglobulina da classe G
IgM	imunoglobulina da classe M
IOB	infecção oculta pelo vírus da hepatite B
IRES	sítio interno de entrada do ribossomo (do inglês <i>internal ribosome entry site</i>)
IST	infecção sexualmente transmissível
Kb	kilobases

Ministério da Saúde

LDLR	receptor de lipoproteína de baixa densidade (do inglês <i>low-density lipoprotein receptor</i>)
NTR	região não traduzida (do inglês <i>non translated region</i>)
OCLN	occludina
ORF	fase de leitura aberta (do inglês <i>open reading frame</i>)
PCR	reação em cadeia da polimerase (do inglês <i>polymerase chain reaction</i>)
QT	queixas técnicas
RT-PCR	transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIH	Sistemas de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TR	teste rápido
UTM	Unidade de Testagem Móvel
VPP	valor preditivo positivo

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura da partícula do vírus da hepatite A (HAV) (BRASIL, 2015).....	17
Figura 2. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite A (HAV) Modificado de: (DOMINGO; PARRISH; HOLLAND, 2008).	18
Figura 3. Ciclo replicativo do vírus da hepatite A (HAV). Fonte: Departamento de IST/Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.....	19
Figura 4. Curso natural da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV). Fonte: (MATHENY; KINGERY, 2012).....	21
Figura 5. Estrutura da partícula do vírus da hepatite B (HBV). Fonte: Departamento de IST, aids e Hepatites Virais.....	24
Figura 6. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite B (HBV) mostrando as fases abertas de leitura (open reading frame - ORF) existentes. Fonte: Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.	25
Figura 7. Ciclo replicativo do vírus da hepatite B (HBV). Adaptado de GERLICH, 2013.	26
Figura 8. Representação esquemática da estrutura das partículas virais e subvirais do vírus da hepatite B (HBV). Adaptado de LEE; AHN, 2011.	26
Figura 9. Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas. Adaptado de SABLON; SHAPIRO, 2005.	29
Figura 10: Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo HBV usando TR-HBsAg. Fonte: DIAHV.....	32
Figura 11. Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Fonte: DIAHV	35
Figura 12. Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Fonte: DIAHV	38
Figura 13. Estrutura da partícula do vírus da hepatite C (HCV). Fonte: Departamento de IST, aids e Hepatites Virais.....	43
Figura 14. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite C (HCV). O esquema mostra as proteínas estruturais e não estruturais do vírus após o processamento. Fonte: Adaptado de RICE, 2011.....	44
Figura 15. Ciclo replicativo do vírus da hepatite C (HCV). (a) Contato internalização do vírion na célula; (b) liberação do RNA viral no citoplasma; (c) tradução e processamento da poliproteína viral; (d) replicação do RNA viral; (e) empacotamento do RNA viral e montagem da partícula; (f) maturação do vírion e liberação. Fonte: Adaptado de MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007.....	45
Figura 16. Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) utilizando testes rápidos. Fonte: DIAHV.....	48
Figura 17: Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) utilizando testes rápidos.....	50
Figura 18. Ciclo replicativo do vírus da hepatite D (HDV). Fonte: Adaptado de HUGHES; WEDEMEYER; HARRISON, 2011.	56
Figura 19. Representação esquemática da estrutura da partícula do vírus da hepatite E (HEV). Fonte: Brasil, 2009.....	58
Figura 20. Distribuição geográfica dos principais genótipos do vírus da hepatite E (HEV). Fonte: Adaptado de Mirazo et al, 2014.....	59
Figura 21. Ciclo replicativo do vírus da hepatite E (HEV). Adaptado de Cao; Meng, 2012.	60
Figura 22. Dinâmica dos principais marcadores utilizados no diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV). Fonte: Gonçalves, 2013.....	62

Ministério da Saúde

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de desempenho para testes rápidos aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)	13
Tabela 2. Critérios de sensibilidade e especificidade adotados pelo Ministério da Saúde para os testes rápidos adquiridos	13
Tabela 3. Período de incubação, prevalência de forma icterica e cronificação da infecção pelos diferentes vírus causadores das hepatites virais	15
Tabela 4. Janela diagnóstica dos diferentes testes de diagnóstico das hepatites virais disponíveis no Brasil	15
Tabela 5. Interpretação dos resultados sorológicos (AG-AB) para hepatite B	30
Tabela 6. Sistematização do diagnóstico das hepatites virais conforme requisição	62
Tabela 7. Situações especiais no diagnóstico das hepatites virais	63

RASCUNHO

Sumário

1. Introdução às hepatites virais	8
2. Notificação	8
3. Sistemas de informação	8
4. Diagnóstico clínico	8
5. Metodologias de diagnóstico das hepatites virais	9
5.1. Imunoensaios	9
5.2. Teste molecular	14
6. Período de incubação e janela diagnóstica	15
7. Fluxogramas para o diagnóstico laboratorial das hepatites virais	15
8. O vírus da hepatite A (HAV)	16
8.1. Partícula viral	17
8.2. Ciclo replicativo	18
8.3. Variabilidade genética	19
8.4. História natural da doença	19
8.5. Resposta imune contra o HAV	20
8.6. Diagnóstico	21
8.7. Orientações para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV)	22
9. O vírus da hepatite B (HBV)	23
9.1. Partícula viral	23
9.2. Variabilidade genética	24
9.3. Ciclo replicativo	25
9.4. História natural da doença	27
9.5. Resposta imune	28
9.6. Diagnóstico	30
9.7. Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)	32
9.7.1. Fluxograma 1: Investigação inicial da infecção pelo HBV usando testes rápidos para detecção do HBsAg	32
9.7.2. Fluxograma 2. Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) usando a detecção de HBsAg e teste molecular	34
9.7.3. Fluxograma 3. Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) usando a detecção de HBsAg e anti-HBc total	37
9.7.4. Orientações para o diagnóstico laboratorial da infecção oculta pelo HBV (IOB)	41
10. O vírus da hepatite C (HCV)	42
10.1. Partícula viral	42

Ministério da Saúde

10.2.	Variabilidade genética	44
10.3.	Ciclo replicativo	44
10.4.	História natural da doença.....	45
10.5.	Resposta imune.....	46
10.6.	Diagnóstico.....	46
10.7.	Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)	47
10.8.	Fluxograma 4. Investigação inicial da infecção pelo HCV usando testes rápidos para detecção do anti-HCV	47
10.9.	Fluxograma 5. Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)	50
10.10.	Orientações para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em indivíduos menores de 18 meses	53
11.	O vírus da hepatite D (HDV).....	55
11.1.	Partícula viral.....	55
11.2.	Variabilidade genética	55
11.3.	Ciclo replicativo	55
11.4.	História natural da doença.....	56
11.5.	Resposta imune.....	57
11.6.	Diagnóstico.....	57
12.	O vírus da hepatite E (HEV)	57
12.1.	Partícula viral.....	57
12.2.	Variabilidade genética	58
12.3.	Ciclo replicativo	59
12.4.	Diagnóstico.....	61
10	Situações especiais no diagnóstico das hepatites.....	63
11	Tecnovigilância.....	63
12	Referências.....	65
	Glossário.....	69

1. Introdução às hepatites virais

As hepatites virais agudas e crônicas são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, com tropismo^G primário pelo tecido hepático, apresentando características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com importantes particularidades.

As hepatites virais são causadas por cinco vírus: o vírus da hepatite A (HAV, do inglês hepatitis A virus), o vírus da hepatite B (HBV, do inglês hepatitis B virus), o vírus da hepatite C (HCV, do inglês hepatitis C virus), o vírus da hepatite D (HDV, do inglês hepatitis D virus) e o vírus da hepatite E (HEV, do inglês hepatitis E virus) (LEMON, 1997). Estas infecções tem um amplo espectro clínico, que varia desde formas assintomáticas, anictéricas^G e ictericas^G típicas, até a insuficiência hepática aguda grave (fulminante). A maioria das hepatites virais agudas é assintomática, independentemente do tipo de vírus. Quando apresentam sintomatologia, são caracterizadas por fadiga, mal-estar, náuseas, dor abdominal, anorexia^G e icterícia^G. A hepatite crônica, em geral, cursa de forma assintomática. As manifestações clínicas aparecem quando a doença está em estágio avançado, com relato de fadiga, ou, ainda, cirrose^G. O diagnóstico inclui a realização de exames em ambiente laboratorial e testes rápidos, a fim de caracterizar o agente infeccioso e sua gravidade (BRASIL, 2009a).

A distribuição das hepatites virais é universal, sendo que a magnitude dos diferentes tipos varia de região para região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada hepatite (PEREIRA; XIMENES; MOREIRA, 2010).

2. Notificação

As hepatites virais são doenças de notificação obrigatória, conforme Portaria vigente. Para a vigilância epidemiológica deve-se seguir as orientações de definição de casos do Guia de Vigilância Epidemiológica e suas atualizações (BRASIL, 2014).

3. Sistemas de informação

As ferramentas informatizadas de informação são utilizadas com o objetivo de acessar e analisar de maneira ágil dados em saúde pública, subsidiando a tomada de decisões nos diversos níveis da administração pública. Também são úteis para o ambiente laboratorial, facilitando o gerenciamento de amostras e exames no laboratório e em seus pontos de coleta.

Desde 2014, o DIAHV recomenda o [Gerenciador de Ambiente Laboratorial](#) (GAL) como sistema preferencial para o gerenciamento dos testes laboratoriais para as hepatites virais (ofício circular nº98/2014).

4. Diagnóstico clínico

Os quadros clínicos agudos das hepatites virais são muito diversificados, variando desde formas assintomáticas até formas de insuficiência hepática aguda grave. A maioria dos casos subclínicos cursam com predominância de fadiga, anorexia, náuseas e mal-estar geral. Nos pacientes sintomáticos, o período de doença aguda pode se caracterizar pela presença de urina escura (colúria), fezes esbranquiçadas e icterícia.

A hepatite crônica é assintomática na maioria dos casos. De modo geral, as manifestações clínicas aparecem apenas em fases adiantadas de acometimento hepático, e podem incluir fibrose, cirrose hepática, carcinoma

Ministério da Saúde

hepatocelular, e comprometimento de outros órgãos. Muitas vezes, o diagnóstico é feito ao acaso, a partir de alterações esporádicas de exames de avaliação de rotina ou da triagem em bancos de sangue. O diagnóstico das hepatites virais, principalmente B e C, ocorre na maioria das vezes durante a fase crônica das doenças. É importante que o clínico esteja atento a esse fato para então definir o melhor seguimento do paciente, conforme o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas das hepatites B e C. Os referidos protocolos clínicos podem ser acessados em www.aids.gov.br, na seção de publicações.

As aminotransferases, alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico-pirúvica (ALT ou TGP) e aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmico-oxalacética (AST ou TGO) são marcadores sensíveis para detecção de lesão do parênquima hepático, porém não são específicas para nenhum tipo de hepatite. Níveis mais elevados de ALT/TGP, quando presentes, não guardam correlação direta com a gravidade da doença. As aminotransferases, na fase mais aguda da hepatite, podem elevar-se dez vezes acima do limite superior da normalidade. Também são encontradas outras alterações inespecíficas, como elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e discreta linfocitose. Embora não sejam marcadores específicos para os casos de hepatites virais, as alterações nos testes de função hepática indicam a necessidade de investigar a origem destas alterações que, entre outras possibilidades, podem ser causadas pelos vírus das hepatites A, B, C, D ou E.

Vale ressaltar que, nas hepatites B e C, a definição de suas formas crônicas se dá pela presença de replicação viral persistente por mais de seis meses.

Não existem manifestações clínicas ou padrões de evolução dos diferentes agentes. O diagnóstico etiológico só é possível por meio de exames sorológicos e/ou de biologia molecular.

5. Metodologias de diagnóstico das hepatites virais

O diagnóstico das hepatites virais é baseado na detecção dos marcadores presentes no sangue, soro, plasma ou fluido oral⁶ da pessoa infectada, por meio de imunoenaios, e/ou na detecção do ácido nucleico viral, empregando técnicas de biologia molecular. O constante avanço tecnológico na área de diagnóstico permitiu o desenvolvimento de técnicas avançadas de imunoenaios, incluindo o de fluxo lateral, que são atualmente empregadas na fabricação de testes rápidos (TR).

A seguir, são descritas as principais metodologias empregadas no diagnóstico das hepatites virais.

5.1. Imunoenaios

As técnicas de imunoensaio são baseadas na detecção do antígeno viral e/ou anticorpos específicos, como as imunoglobulinas da classe M (IgM), que são as primeiras a aparecer e caracterizam, portanto, uma infecção aguda, e as imunoglobulinas da classe G (IgG), que surgem após as IgM e podem permanecer indefinidamente, servindo como marcador de infecção passada – que caracteriza o contato prévio com o vírus – ou de resposta vacinal.

A seguir, são descritos os principais imunoenaios utilizados para o diagnóstico das hepatites virais.

5.1.1. Ensaio imunoenzimático

Incluem os ensaios do tipo ELISA (do inglês enzyme-linked immunosorbent assay) e ELFA (do inglês enzyme-

Ministério da Saúde

linked fluorescent assay), são utilizados no diagnóstico das infecções virais por meio da detecção de antígenos e/ou anticorpos específicos contra o patógeno, isoladamente ou combinados.

Em um teste ELISA, para a detecção de anticorpos, um antígeno é imobilizado em uma superfície sólida. O anticorpo presente na amostra do paciente se liga ao antígeno, ficando preso na superfície sólida. Acrescenta-se ao sistema um conjugado (anticorpo ligado a uma enzima), que irá se ligar ao anticorpo preso ao antígeno. A detecção ocorre por meio da incubação desse complexo enzimático (antígeno + anticorpo + anticorpo-enzima) com um substrato que, ao ser consumido pela enzima, produzirá um produto detectável (colorido ou insolúvel). O principal elemento para a estratégia de detecção é uma interação antígeno-anticorpo altamente específica.

O teste ELFA segue o mesmo princípio do ELISA, com a diferença de utilizar um substrato que gera um sinal fluorescente, ao invés de colorido ou insolúvel. A fluorescência pode ser detectada em concentrações do menores do que produtos coloridos, o que garante maior sensibilidade ao teste (YOLKEN; STOPA, 1979).

Os imunoenaios enzimáticos qualitativos combinados detectam simultaneamente antígenos e anticorpos no plasma ou no soro humano, permitindo a detecção precoce da infecção por combinar em uma única reação a detecção de dois marcadores.

5.1.2. Ensaios luminescentes

A quimioluminescência e eletroquimioluminescência são tipos de luminescência nos quais o evento excitatório é provocado por uma reação química ou eletroquímica, respectivamente. O evento físico de emissão de luz na quimioluminescência e eletroquimioluminescência é semelhante ao da fluorescência. A emissão de luz ocorre a partir de um elétron em estado excitado que retorna ao seu estado fundamental, emitindo um fóton.

Ensaio de quimioluminescência

Os ensaios de quimioluminescência podem ser qualitativos ou quantitativos. Esses ensaios envolvem o uso de uma substância luminescente para detecção da reação antígeno-anticorpo e anticorpo-antígeno. O resultado é definido pela emissão de luz, que é captada e analisada em equipamento próprio. O sistema de detecção por quimioluminescência é muito sensível e específico, mas exige equipamentos especiais e ainda tem custo elevado. No entanto, existem soluções de automação que aumentam a confiabilidade do ensaio e reduzem seu custo, quando este é utilizado em larga escala.

Ensaio de eletroquimioluminescência

A eletroquimioluminescência é um processo por meio do qual a aplicação de uma corrente elétrica induz uma emissão quimioluminescente a partir dos complexos imunológicos (antígeno-anticorpo ou anticorpo-antígeno), contendo espécies químicas⁹ altamente reativas presentes em um eletrodo. Essas espécies reagem entre si, produzindo luz. A vantagem do emprego de uma corrente elétrica para o início da reação é que se pode controlar precisamente toda a reação (MATHEW; BIJU; THAPALIA, 2005).

A vantagem desse processo consiste na simplicidade de preparação, na alta estabilidade dos reagentes e em uma grande sensibilidade.

5.1.3. Testes rápidos

Ministério da Saúde

Os testes rápidos (TR) constituem imunoensaiois cromatográficos de execução simples, que podem ser realizados em até 30 minutos e não necessitam de estrutura laboratorial. Os TR são fundamentais para a ampliação do acesso ao diagnóstico e aumentam a resolutividade do sistema. A ampliação do diagnóstico por meio do uso de TR permite a detecção precoce dos vírus causadores das hepatites B e C, possibilitando a rápida vinculação aos serviços de assistência para a conclusão do diagnóstico.

Esses testes são recomendados primariamente para testagens presenciais. Podem ser realizados com fluido crevicular gengival⁶ – mais conhecido como fluido oral (FO) – soro, plasma ou sangue total (o que permite o uso de amostras obtidas por punção digital). A simplicidade de execução dos testes rápidos permite que os mesmos sejam ferramentas fundamentais na expansão do diagnóstico das hepatites virais B e C, o Ministério da Saúde recomenda que qualquer pessoa capacitada, presencialmente ou à distância, pode realizar um teste rápido.

O Ministério da Saúde oferece curso de capacitação a distância para a realização dos TR pela plataforma Telelab, que está disponível pelo site www.telelab.aids.gov.br. Pelo Telelab a pessoa interessada em executar os TR pode se capacitar pela plataforma, que dispõe de videoaulas e manuais. Ao se inscrever na plataforma e realizar as avaliações do curso, o aluno poderá obter certificado mediante aprovação em uma avaliação on-line e estará apto a executar TR.

Os TR podem ser usados para pesquisar antígenos ou anticorpos contra os agentes infecciosos para os quais foram projetados. Caso o teste se destine à pesquisa de anticorpos, haverá antígenos (geralmente proteínas sintéticas) imobilizados na membrana de nitrocelulose para a captura dos anticorpos presentes na amostra. Caso a pesquisa seja para antígenos, haverá anticorpos imobilizados para a captura dos antígenos presentes na amostra.

Os testes rápidos utilizados para o diagnóstico das hepatites B e C baseiam-se na tecnologia de imunocromatografia de fluxo lateral. O teste para hepatite B permite a detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) no soro, plasma ou sangue total. Para hepatite C, o teste detecta o anticorpo anti-HCV no soro, plasma, sangue total ou fluido oral.

No Brasil, a utilização de TR em populações de risco na busca de infecções ativas tem demonstrado elevada sensibilidade (> 97%) nos portadores crônicos de hepatite B (dados não publicados, Fiocruz) e C (DA ROSA et al., 2013; SCALIONI et al., 2014), além de oferecer as vantagens da simplicidade de execução e resultados imediatos. O uso dos TR constitui uma ferramenta importante no cenário epidemiológico brasileiro, pois a maior parte dos indivíduos é diagnosticada na fase crônica da doença.

Abaixo estão listadas as situações e locais em que o Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais (DIAHV) recomenda a utilização de TR:

- Serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial ou localizados em regiões de difícil acesso;
- Instituições da Atenção Primária à Saúde (ex: UBS) e Instituições pertencentes a Programas do Ministério da Saúde, tais como Rede Cegonha, Programa de Saúde da Família, Consultório na Rua, Quero Fazer, dentre outros programas;
- Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), Unidade de Testagem Móvel (UTM), Centro de Atenção

Ministério da Saúde

Psicossocial (CAPS), serviços de atendimento de emergência, pronto-socorro, hospitais e maternidades;

- Segmentos populacionais flutuantes;
- Populações vulneráveis⁶:
 - Hepatite B: homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo, pessoas que fazem uso de drogas, pessoas privadas de liberdade, indivíduos em situação de rua, indígenas, quilombolas, indivíduos nascidos em áreas endêmicas⁶;
 - Hepatite C: indivíduos com 40 anos de idade ou mais, indivíduos que realizaram transfusão, transplante, indivíduos em situação de compartilhamento de material de injeção.
- Comunicantes⁶ de pessoas vivendo com hepatites virais;
- Acidentes biológicos ocupacionais;
- Gestantes durante o pré-natal, parturientes e puérperas;
- Situação de abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional;
- Laboratórios que realizam pequenas rotinas (rotinas com até cinco amostras diárias para diagnóstico da infecção pela hepatite B ou C);
- Pessoas em situação de violência sexual;
- Outras situações especiais definidas pelo DIAHV para ações de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis (IST) e Aids.

O Ministério da Saúde distribui os testes rápidos para todas as Unidades da Federação, a solicitação de testes é feita pelo SISLOGLAB.

Sisloglab - Sistema de Controle Logístico de Insumos Laboratoriais

Este sistema é o canal de comunicação entre as unidades de saúde, coordenações municipal, estadual e federal para o planejamento da programação, aquisição, distribuição e uso de kits;

Comunique-se com a coordenação de IST, HIV/Aids e Hepatites Virais local para receber login e senha de acesso ao SISLOGLAB.



www.sisloglab@aids.gov.br

Desde 1988, a Organização Mundial da Saúde (OMS) realiza avaliações da qualidade dos conjuntos diagnósticos disponíveis comercialmente para hepatite B, hepatite C e outros agravos. Atualmente, os produtos que atendem aos critérios mínimos de seleção são elegíveis para participar do processo de qualificação da OMS (Tabela 1).

Mais informações sobre as avaliações dos conjuntos diagnósticos para as hepatites B e C podem ser acessadas em:

Ministério da Saúde

http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/evaluations/en/

Tabela 1. Critérios de desempenho para testes rápidos aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

Analito	Testes Rápidos
HBsAg ¹	Sensibilidade: 100% Especificidade: ≥98% Variabilidade entre-leituras: ≤5% Taxa de inválidos: ≤5%
Anti-HCV ²	Sensibilidade: ≥98% Especificidade: ≥97% Variabilidade entre-leituras: ≤5% Taxa de inválidos: ≤5%

(1) Antígeno de superfície do vírus da hepatite B; (2) Anticorpo contra o vírus da hepatite C.

Fonte: WHO, 2013.

O Ministério da Saúde adquire e distribui testes rápidos para as hepatites virais desde 2011. Além disso, estabelece os critérios mínimos de sensibilidade e especificidade conforme descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios de sensibilidade e especificidade adotados pelo Ministério da Saúde para os testes rápidos adquiridos

	HBV ¹	HCV ²
Sensibilidade	99,4%	99,4%
Especificidade	99,5%	99,4%

(1) Vírus da hepatite B (2) Vírus da hepatite C

Fonte: Departamento de DST e Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

5.1.4. Avaliação Externa da Qualidade de Testes Rápidos

Para garantir a Qualidade da execução dos testes rápidos nas unidades de saúde atendidas pelo SUS, o Ministério da Saúde conta com um programa de Avaliação Externa da Qualidade. Inscreva sua instituição no programa, que avalia a qualidade da execução dos testes realizados por sua equipe.

Cadastre-se em: <http://qualitr.paginas.ufsc.br/>.



INTERCORRÊNCIAS COM TESTES RÁPIDOS

É considerada intercorrência com testes rápidos qualquer observação de avaria no kit ou a apresentação de resultados falsos. Entende-se por avaria a falta de insumos do kit, mudança de coloração dos reagentes desde que não prevista em bula tal ocorrência ou qualquer outra situação inusitada. Conclui-se que um resultado é falso no TR quando exames laboratoriais mostram dados que contradizem o resultado obtido na testagem rápida. Portanto, fiquem atentos! Toda intercorrência com TRs deverá ser reportada no formulário específico, disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/formulario-de-notificacao-de-nao-conformidade-de-teste-rapido-0>. Esse formulário deverá ser preenchido e encaminhado à Coordenação do Estado, responsáveis pelos programas de IST, HIV e Hepatites Virais. Caberá a esta coordenação a primeira etapa de orientação e encaminhamento da intercorrência ao Serviço de Atendimento ao Cliente - SAC da empresa". Recomenda-se o fluxo de informação com a participação da Coordenação Estadual a fim de fornecer apoio imediato ao diagnóstico do paciente, se necessário, até

5.2. Teste molecular

A reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês polymerase chain reaction) é uma das técnicas mais utilizadas no diagnóstico molecular laboratorial. Por meio desta técnica é possível amplificar uma região de interesse em uma molécula de DNA utilizando um par de sequências curtas de nucleotídeos (oligonucleotídeos iniciadores) que se localizam nos flancos desta região de interesse em conjunto com uma enzima DNA polimerase termo resistente. Dessa forma, é possível produzir múltiplas cópias dessa região de interesse. A reação acontece em ciclos, marcados por variações de temperatura que determinam determinados eventos na reação: desnaturação, anelamento e polimerização. Na desnaturação, a alta temperatura (entre 90 a 95°C) separa as fitas complementares da molécula de DNA alvo. O anelamento ocorre a uma temperatura menor (por volta de 55°C), e nesta essa fase, os oligonucleotídeos iniciadores se ligam as suas regiões complementares nas fitas de DNA alvo. Finalmente, a polimerização (que acontece a 75°C) a DNA polimerase executa a leitura das fitas de DNA alvo e conseqüente polimerização de novas fitas a partir do molde. Cada ciclo será repetido de 40 a 50 vezes, durante cada repetição a quantidade de cópias da região alvo irá ser duplicada. A partir daí, o material amplificado poderá ser visualizado por meio de diversas técnicas como, por exemplo, eletroforese em géis de agarose (NETTO; SAAD; DYSERT, 2003).

Na PCR em tempo real, podem ser utilizadas sondas ou marcações fluorescentes nos próprios oligonucleotídeos, a cada ciclo a fluorescência liberada pode ser detectada por um equipamento específico, que será capaz de detectar e/ou estimar o quantitativo inicial do DNA alvo na reação. O desenvolvimento dessa metodologia foi um grande avanço no laboratório clínico de biologia molecular, influenciando áreas como a oncologia e a infectologia (CHEVALIEZ; RODRIGUEZ; PAWLOTSKY, 2012).

Ministério da Saúde

Na escolha de um teste molecular deve-se levar em consideração a diversidade genética do agente patogênico circulante na população. Esse conhecimento é fundamental para garantir a capacidade de detecção das variedades que circulam em uma localidade, evitando assim a não detecção de certas populações virais.

6. Período de incubação e janela diagnóstica

Cada um dos vírus hepatotrópicos possui características infecciosas diferenciadas, incluindo patogênese e período de incubação. As Tabelas 3 e 4 descrevem o período de incubação dos diferentes vírus que causam as hepatites e a janela diagnóstica para os testes disponíveis no Brasil para o diagnóstico das hepatites virais, respectivamente.

Tabela 3. Período de incubação, prevalência de forma icterícia e cronificação da infecção pelos diferentes vírus causadores das hepatites virais

Agente etiológico	Período de incubação	Forma icterícia	Cronificação
HAV ¹	15 a 45 dias	5% a 10% em menores de 6 anos;	Não existem relatos de formas crônicas
HBV ²	30 a 180 dias	30%	90% em recém-nascidos, 5% a 10% após 5 anos de idade
HCV ³	15 a 150 dias	Cerca de 20%	70% a 85%
HDV ⁴	É semelhante ao da hepatite B, porém menor na super-infecção: 15 a 56 dias	Variável	Variável
HEV ⁵	15 a 60 dias (média de 42 dias)	Variável	Relatos de cronificação apenas em indivíduos imunossuprimidos/imunodeprimidos ⁶

(1) Vírus da hepatite A; (2) Vírus da hepatite B; (3) Vírus da hepatite C; (4) Vírus da hepatite delta; (5) Vírus da hepatite E.
Fonte: Departamento de IST/Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

Tabela 4. Janela diagnóstica dos diferentes testes de diagnóstico das hepatites virais disponíveis no Brasil

Agente etiológico	Janela diagnóstica		
	Deteção de anticorpos	Deteção de antígeno	Deteção de ácidos nucleicos
HAV ¹	5 a 10 dias ⁶	-	-
HBV ²	30 a 60 dias	30 dias (HBsAg)	25 dias
HCV ³	33 a 129 dias ⁷	22 a 30 dias	22 dias
HDV ⁴	84 dias	-	-
HEV ⁵	14 dias	-	-

(1) Vírus da hepatite A; (2) Vírus da hepatite B; (3) Vírus da hepatite C; (4) Vírus da hepatite delta; (5) Vírus da hepatite E; (6) Os anticorpos IgM anti-HAV podem se tornar indetectáveis após a fase aguda; (7) Janela referente aos ensaios de segunda geração; os ensaios de terceira e quarta geração podem apresentar período menor de jan. Fonte: Departamento de IST/Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

7. Fluxogramas para o diagnóstico laboratorial das hepatites virais

Ministério da Saúde

Um algoritmo é composto por uma sequência de instruções bem definidas a serem executadas para que se possa completar uma tarefa. Graficamente, o algoritmo pode ser representado na forma de um fluxograma, que reúne formas geométricas e linhas, que demonstram a transição de tarefas e informações entre os elementos que o compõem. Os fluxogramas são frequentemente usados nas ciências da saúde como meio de deixar claras as orientações para o diagnóstico e tratamento de doenças ou infecções.

O diagnóstico sorológico das doenças infecciosas pode ser realizado com, pelo menos, dois testes, um para triagem e um segundo confirmatório. Dois ou mais testes combinados, formando um fluxograma, têm o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. Na maioria das situações, o fluxograma mais comumente utilizado inclui o emprego de testes em série ou sequenciais (fluxograma em série). Por outro lado, ao definirmos o fluxograma como “um método para resolver um problema utilizando um número definido de etapas”, fica claro que mais de um fluxograma será necessário para cobrir todas as necessidades de triagem e confirmação da infecção pelas hepatites virais, nas diferentes configurações de testes e perfis de pacientes que esse diagnóstico requer.

Dentro dos fluxogramas de diagnóstico, a conclusão do fluxograma como não reagente é liberada com base no resultado de um único teste. Entretanto, caso persista a suspeita da infecção, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra. A conclusão do fluxograma como reagente, no caso das hepatites virais B e C, só deverá ser liberada com base no resultado de, pelo menos, dois testes sequenciais.

No caso de resultados discordantes, os testes devem ser repetidos e, permanecendo a discordância, a pessoa deve ser testada após aproximadamente 30 dias para confirmar ou descartar a infecção. Finalmente, é importante selecionar a correta combinação de testes para garantir o diagnóstico preciso.

Apresentamos a seguir oito fluxogramas para a testagem das hepatites virais, considerando o melhor custo-benefício para as diversas situações nas quais se faz necessária a realização do diagnóstico da infecção, e suas respectivas fundamentações técnicas. Por esse motivo, são indicados pelo DIAHV como sendo os de primeira escolha nas situações para as quais está recomendada a sua aplicação.

A orientação para o diagnóstico da infecção pelo HAV e os fluxogramas de números 2 e 5 são os preferenciais para serem adotados pelos serviços quando estes se deparam com os pedidos médicos que solicitam “sorologia de hepatite” sem explicitar quais os marcadores a serem investigados. Estes fluxogramas agilizam o diagnóstico da infecção e também apresentam melhor a resolutividade.

8. O vírus da hepatite A (HAV)

A principal via de contágio do HAV é a fecal-oral, por contato inter-humano ou por meio de água e alimentos contaminados. Contribuem para a transmissão a estabilidade do HAV no meio ambiente e a grande quantidade de vírus presente nas fezes dos indivíduos infectados. A transmissão parenteral é rara, mas pode ocorrer se o doador estiver na fase de viremia do período de incubação. A disseminação está relacionada com a precariedade da infraestrutura de

Formatado: Fonte: (Padrão) Times New Roman, Cor da fonte: Cor Personalizada(RGB(35;31;32)), Dimensão de caractere: 90%

Ministério da Saúde

saneamento básico e condições de higiene praticadas. Nas regiões com mais problemas de infraestrutura de saneamento básico e de tratamento da água, as pessoas são expostas ao HAV em idades mais precoces, apresentando formas subclínicas ou anictéricas da doença. Na maioria dos casos, a hepatite A é autolimitada e de caráter benigno, sendo que a insuficiência hepática aguda grave ocorre em menos de 1% dos casos. Esse percentual é maior em pacientes idosos. Normalmente, os pacientes mais velhos apresentam a doença de forma sintomática e com resolução lenta.

Pessoas que já tiveram hepatite A apresentam imunidade para tal doença, mas permanecem susceptíveis às outras hepatites virais (SAÚDE, 2009).

8.1. Partícula viral

O HAV pertence à família Picornaviridae, sendo representante único do gênero Hepatovirus (ICTV, 2014). O HAV é formado por um capsídeo de formato icosaédrico, composto pelas proteínas estruturais VP1, VP2 e VP3, o qual envolve o genoma viral (figura 1) (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013).

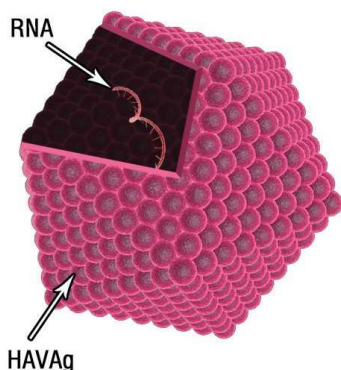


Figura 1. Estrutura da partícula do vírus da hepatite A (HAV) (BRASIL, 2015).

O genoma do HAV é constituído por uma molécula de RNA de fita simples, com polaridade positiva, que também funciona como RNA mensageiro. Com, aproximadamente, 7,5 kilobases (kb). O genoma viral apresenta uma única fase de leitura aberta (ORF, do inglês open reading frame), com três regiões distintas (P1, P2 e P3), flanqueada por regiões não traduzidas (NT): a região 3' NT e a 5' NT. A ORF é traduzida em uma única poliproteína com, aproximadamente, 2.225 aminoácidos. Seguindo a região 5' NT, a região P1 codifica as três principais proteínas estruturais do capsídeo, VP1, VP2 e VP3. Uma quarta proteína viral do capsídeo, a VP4, que é essencial para a formação do vírion, não é detectada nas partículas virais maduras. As proteínas não estruturais necessárias para replicação viral são codificadas pelas regiões P2 (2A, 2B, 2C) e P3 (3A, 3B, 3Cpro, 3Dpol) (Figura 2). O processamento da poliproteína ocorre simultaneamente à tradução, sob atividade da protease viral 3Cpro (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013; LEMON, 1997; NAINAN et al., 2006).

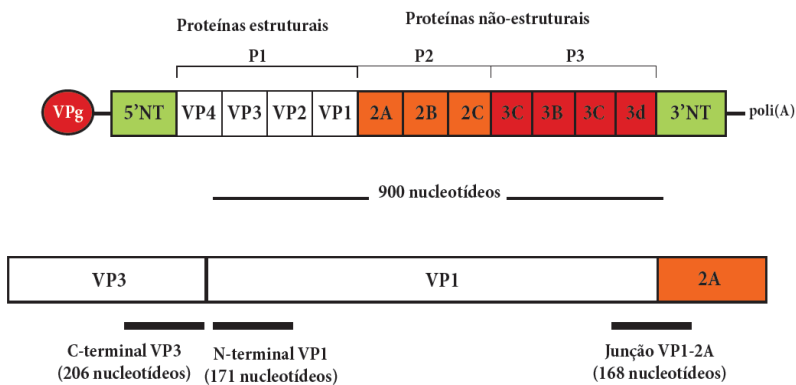


Figura 2. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite A (HAV) Modificado de: (DOMINGO; PARRISH; HOLLAND, 2008).

8.2. Ciclo replicativo

Após o contato inicial do vírus com as células do fígado, este é internalizado por meio de vesículas. Uma vez no citoplasma, ocorre uma alteração no pH do interior da vesícula, que irá levar a liberação do RNA do vírus no citoplasma. A partir daí o maquinário celular irá produzir a poliproteína viral a partir do RNA viral. Para a replicação do genoma, o HAV sintetiza uma cópia de RNA complementar de polaridade negativa (intermediário replicativo), a qual servirá de molde para a síntese de novas fitas de polaridade positiva. A síntese das fitas positivas ocorre dentro do retículo endoplasmático liso e é auxiliada pelas proteínas não estruturais recém-formadas. Essas novas moléculas de RNA positivas podem ser traduzidas para a síntese de novas proteínas virais, servir de molde para a síntese de outras proteínas virais ou, ainda, ser empacotadas para a formação de novas partículas virais.

A última etapa do ciclo replicativo consiste na montagem da partícula viral. As três proteínas do capsídeo, VP1, VP2 e VP3, são montadas em uma estrutura icosaédrica, contendo 60 cópias de cada proteína (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013).

A Figura 3 ilustra as principais etapas do ciclo replicativo do HAV.

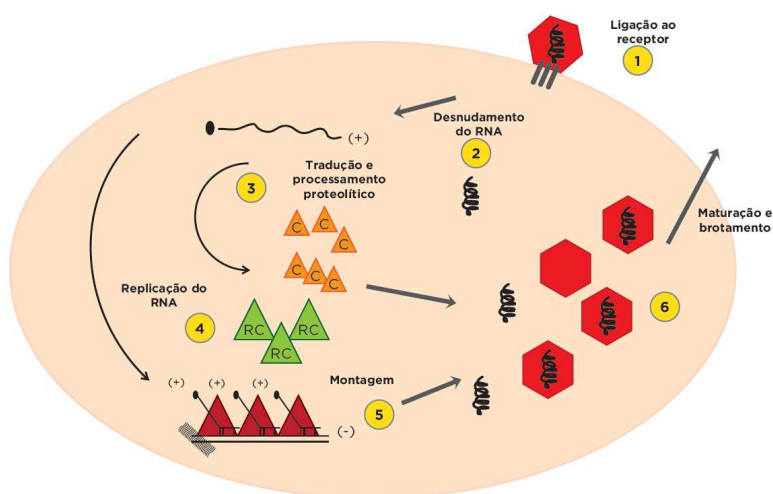


Figura 3. Ciclo replicativo do vírus da hepatite A (HAV). Fonte: Departamento de IST/Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

8.3. Variabilidade genética

Estudos de variabilidade genética do HAV permitiram sua classificação em seis genótipos: três de origem humana (I, II e III) e três de origem em macacos (IV, V e VI) (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013; NAINAN et al., 2006).

A distribuição geográfica dos genótipos do HAV é variável. O genótipo I apresenta distribuição global. Na América do Norte, China, Japão e diversos países da Europa, os subgenótipos IA e IB são os mais frequentes. Já na América do Sul, observa-se a circulação exclusiva do subgenótipo IA (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013). Diferentemente do restante da América do Sul, no Brasil é possível identificar os genótipos IA e IB em circulação (VILLAR et al., 2006).

8.4. História natural da doença

A manifestação da hepatite A é abrupta e os sintomas da doença incluem: indisposição, fadiga, anorexia, náuseas, vômito, desconforto abdominal, febre, urina escura, fezes pálidas e icterícia do recobrimento conjuntival da esclera (LEMON, 1997; MATHENY; KINGERY, 2012; NAINAN et al., 2006). Pode ainda ocorrer diarreia em metade das crianças infectadas, o que, entretanto, é incomum em adultos (LEMON, 1997).

Por causa da sua capacidade de resistir ao pH ácido, o HAV passa pelo estômago, replicando-se no trato digestivo,

Ministério da Saúde

e atravessa o epitélio intestinal, chegando às vias mesentéricas e ao fígado pelo sistema porta. O vírus se replica no hepatócito e é excretado pelos canais biliares, atingindo o intestino por meio da bile, onde, finalmente, é eliminado nas fezes (NAINAN et al., 2006). Apesar da possibilidade de existência de replicação extra-hepática, o vírus da hepatite A é órgão específico, e a patologia relacionada à infecção está praticamente restrita ao fígado (DA CONCEIÇÃO; SICILIANO; FOCACCIA, 2013).

A idade na qual ocorre o contato com o vírus exerce importante influência na evolução clínica. A infecção, quando ocorre em crianças menores de seis anos, está, frequentemente, associada a quadro clínico pouco sintomático ou assintomático. Já a infecção em indivíduos com mais de 50 anos evolui de forma mais grave e sintomática, ocorrendo icterícia em mais de 70% dos pacientes. O período de incubação é, em média, de 28 dias, podendo variar de 15 a 50 dias. Não existem relatos de infecção por HAV levando a hepatite crônica ou hepatocarcinoma. No entanto, existem casos de evolução para hepatite fulminante (DA CONCEIÇÃO; SICILIANO; FOCACCIA, 2013).

Durante a fase aguda, ocorre replicação viral inicial, acompanhada de eliminação fecal do vírus. A fase de transmissão da infecção pode acontecer a partir de duas semanas antes, até pelo menos uma semana após o início da icterícia, de outros sintomas clínicos ou da elevação dos níveis das enzimas hepáticas. O vírus pode ser detectado nas fezes após cerca de uma a duas semanas após a exposição ao HAV e persiste, em média, por 79 dias após o pico de ALT (DA CONCEIÇÃO; SICILIANO; FOCACCIA, 2013; NAINAN et al., 2006). O período total da viremia é, em média, de 79 dias (variando de 36 a 391 dias). A concentração viral no soro é de duas a três unidades logarítmicas (\log_{10}) menor que nas fezes. O vírus também é liberado na saliva da maioria dos pacientes, mas nenhum dado epidemiológico sugere que a saliva possa ser uma fonte importante de transmissão de HAV (NAINAN et al., 2006).

A infecção por HAV, tradicionalmente, é dividida em duas fases. A primeira consiste na fase não citopática, durante a qual a replicação viral ocorre exclusivamente no citoplasma do hepatócito. A segunda fase corresponde à citopática, a qual apresenta infiltração no tecido hepático. O dano hepatocelular não é resultado de um efeito citopático direto do HAV, mas de um processo mediado pela resposta imune do hospedeiro. Uma resposta imunológica forte, refletida por uma redução acentuada do RNA viral durante a infecção aguda, está associada com a hepatite aguda e, eventualmente, com a forma fulminante da doença (DA CONCEIÇÃO; SICILIANO; FOCACCIA, 2013).

8.5. Resposta imune contra o HAV

As respostas imunes humorais e celulares costumam manifestar-se pouco antes da elevação das transaminases (Figura 4). A imunoglobulina da classe IgM anti-HAV pode ser detectada antes ou no momento de manifestação dos sintomas clínicos e declinam em cerca de três a seis meses, tornando-se indetectáveis pelos testes diagnósticos comerciais disponíveis. A imunoglobulina da classe IgG anti-HAV surge logo após o aparecimento da IgM e pode persistir indefinidamente, conferindo imunidade ao indivíduo. Dessa forma, na fase aguda de infecção, são encontradas ambas IgM e IgG. Em indivíduos previamente infectados, encontra-se somente a IgG (DA CONCEIÇÃO; SICILIANO; FOCACCIA, 2013).

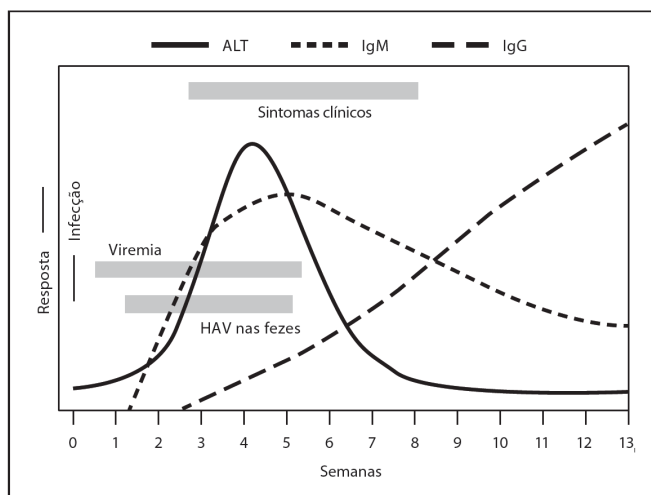


Figura 4. Curso natural da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV). Fonte: (MATHENY; KINGERY, 2012)

Os anticorpos neutralizantes representam o principal mecanismo de proteção contra o vírus. Estes podem ser adquiridos após uma infecção resolvida ou por vacinação (CUTHBERT, 2001).

8.6. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite A é realizado por meio de imunoenaios que detectam anticorpos contra o vírus em amostras de soro. A detecção de anticorpos do tipo IgM sugerem uma infecção recente. Estes testes são capazes de detectar o anti-HAV IgM entre 5 e 10 dias após a infecção. A detectabilidade se mantém por um período entre quatro e seis meses após o contato com o vírus, quando os títulos destes anticorpos caem a níveis indetectáveis. Os imunoenaios para IgM anti-HAV apresentam sensibilidade de 100%, especificidade de 99% e valor preditivo positivo de 88%. Resultados falso-positivos podem ocorrer e, portanto, o teste sorológico deve ser realizado apenas em indivíduos sintomáticos.

Os testes para anti-HAV total (IgM e IgG) ou para o anti-HAV IgG permanecem reagentes após a infecção ou imunização durante toda a vida do paciente, sendo úteis apenas para identificar indivíduos em risco por não terem sido previamente imunizados. O material genético do HAV pode ser detectado nas fezes e no sangue dos indivíduos infectados enquanto houver viremia (CUTHBERT, 2001; MATHENY; KINGERY, 2012).

Os anticorpos IgG anti-HAV podem ser detectados no fluido oral (FO), soro, urina e fezes. Os testes que utilizam FO são indicados como uma alternativa ao teste sorológico convencional, devido à simplicidade da coleta de amostra. Estudos já demonstraram os benefícios de se implementar o teste de FO como ferramenta para a investigação de surtos e em estudos epidemiológicos. A sensibilidade de detecção do anti-HAV IgG no FO é de uma a três unidades logarítmicas menores que no soro, e, entretanto, essa sensibilidade ainda é aceitável para utilização nas situações acima (NAINAN et al., 2006).

8.7. Orientações para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV)

Conforme o [Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais](#), a maior parte dos casos de infecção pelo HAV se concentram na faixa etária de 0 a 14 anos. A infecção pelo HAV é um agravo imunoprevenível, e todas as pessoas não vacinadas são susceptíveis à infecção. Aqueles que conseguem se recuperar da infecção adquirem imunidade duradoura contra a infecção. Os casos de infecção estão, na maior parte das vezes associados a condições precárias de saneamento básico e higiene, também já foram relatados casos de transmissão sexual do HAV. Dada a natureza aguda e autolimitante da infecção, recomenda-se que a investigação seja realizada utilizando a pesquisa pelo anticorpo IgM contra o HAV (anti-HAV IgM).

Deve-se utilizar a pesquisa por este marcador quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite A”, “diagnóstico de HAV” ou termos afins.

A pesquisa pelo anti-HAV IgM deve ser utilizada em conjunto com os Fluxogramas 2 e 5, indicados para o diagnóstico da infecção pelo HBV e pelo HCV, **quando houver uma solicitação para “sorologia de hepatite” sem explicitar quais os marcadores a ser investigados.**

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com resultado não reagente no imunoenensaio para IgM anti-HAV será definida como: **“Amostra não reagente para HAV IgM”**.

A amostra com resultado reagente no imunoenensaio para IgM anti-HAV será definida como: **“Amostra reagente para HAV IgM”**. O laudo deverá ser emitido com a seguinte ressalva: **“Resultado reagente para o HAV IgM indica infecção aguda pelo vírus da hepatite A”**.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, o ponto de corte (CO, do inglês cut-off) e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

Todos os laudos devem ser emitidos com as seguintes observações:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”
- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Considerações sobre o diagnóstico

- Essas são orientações para a investigação de uma infecção aguda pelo HAV. Caso o indivíduo não esteja na fase aguda da infecção, o resultado do anti-HAV IgM poderá ser **não reagente**.

Ministério da Saúde

- O resultado reagente em uma amostra na pesquisa pelo anticorpo IgM anti- HAV sugere exposição recente ao HAV.
- Os resultados dos testes devem ser avaliados com cuidado quando se tratar de investigação da infecção pelo HAV em indivíduos imunossuprimidos/imunodeprimidos⁶.

9. O vírus da hepatite B (HBV)

A transmissão do HBV se faz por via parenteral e, sobretudo, pela via sexual, sendo a hepatite B considerada uma IST. Dessa forma, o HBV pode ser transmitido por solução de continuidade (pele e mucosa), relações sexuais desprotegidas e por via parenteral (compartilhamento de agulhas e seringas, tatuagens, piercings, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos, etc.). Outros líquidos orgânicos, como sêmen, secreção vaginal e leite materno podem igualmente conter o vírus e constituir fontes de infecção. A transmissão vertical (de mãe para filho) também é causa frequente de disseminação do HBV em regiões de alta endemicidade. De maneira semelhante às outras hepatites, as infecções causadas pelo HBV são habitualmente anictéricas. A cronificação da doença, ou seja, a persistência do vírus por mais de seis meses, ocorre em, aproximadamente, 5% a 10% dos indivíduos adultos infectados. Caso a infecção ocorra por transmissão vertical, o risco de cronificação dos recém-nascidos de gestantes com evidências de replicação viral (HBsAg reagente e/ou HBV DNA > 104) é de cerca de 70% a 90%, e entre 10 a 40% nos casos sem evidências de replicação do vírus. Cerca de 70% a 90% das infecções ocorridas em menores de cinco anos se cronificam, e 20% a 25% dos casos crônicos com evidências de replicação viral evoluem para doença hepática avançada (cirrose e hepatocarcinoma). Uma particularidade dessa infecção viral crônica é a possibilidade de evolução para câncer hepático, independentemente da ocorrência de cirrose, fato considerado pré-requisito nos casos de surgimento de carcinoma hepatocelular nas demais infecções virais crônicas, como a hepatite C.

9.1. Partícula viral

O HBV pertence à família Hepadnaviridae (vírus de DNA hepatotrópicos), que inclui vírus capazes de infectar diferentes animais. A partícula viral infecciosa do HBV (Figura 6) tem, aproximadamente, 42nm e inclui um nucleocapsídeo proteico (HBcAg) de aproximadamente 27nm. A partícula viral é envolta por um envelope lipoproteico originado da última célula infectada pelo vírus, contendo as três formas do antígeno de superfície viral (HBsAg). Ainda dentro da partícula, está presente a enzima DNA polimerase viral, que irá completar o genoma do vírus durante a infecção (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007).

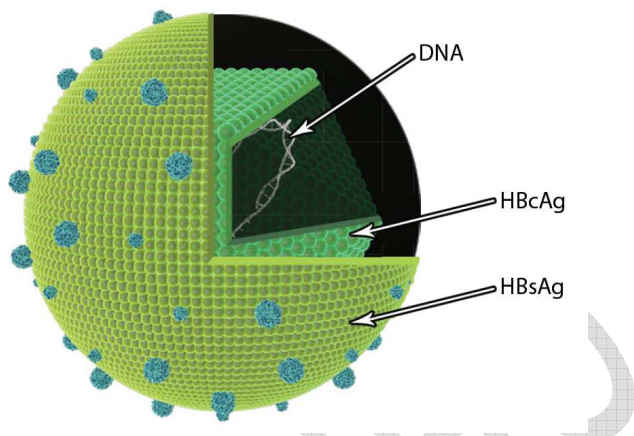


Figura 5. Estrutura da partícula do vírus da hepatite B (HBV). Fonte: Departamento de IST, aids e Hepatites Virais.

O genoma do HBV (Figura 7) é composto por uma molécula de DNA parcialmente duplicada de, aproximadamente, pares de bases (3,2kb). O genoma viral possui quatro fases abertas de leitura (ORFs) para a produção das proteínas virais: capsídeo, envelope, DNA polimerase e proteína regulatória X. A tradução do produto da ORF que codifica a proteína de envelope pode produzir as três formas dessa proteína: pequena (pré-S1), média (pré-S2) e grande (S). As três formas da proteína de envelope do vírus da hepatite B dão origem ao antígeno “s” do vírus da hepatite B (HBsAg). A ORF da proteína de capsídeo pode ser traduzida tanto na região Pré-Core (PréC) quanto na região do capsídeo (ou core). Os produtos de PréC são processados no retículo endoplasmático e um dos produtos de processamento é secretado da célula, dando origem ao antígeno “e” do vírus da hepatite B (HBeAg) (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007; LIANG, 2009).

9.2. Variabilidade genética

Apesar de o HBV ser um vírus de DNA, a ausência de atividade revisora da DNA polimerase viral (que também tem função de transcriptase reversa) lhe confere uma grande diversidade genética. O genoma viral é complexo, contando com quatro fases abertas de leitura sobrepostas que codificam as proteínas virais (Figura 6). São identificados oito genótipos, denominados pelas letras de A até J, que podem apresentar uma divergência de 8% ou mais em relação às suas sequências nucleotídicas completas e com distribuição geográfica distinta (MELLO et al., 2007; SABLON; SHAPIRO, 2005; TATEMATSU et al., 2009; TRAN; TRINH; ABE, 2008).

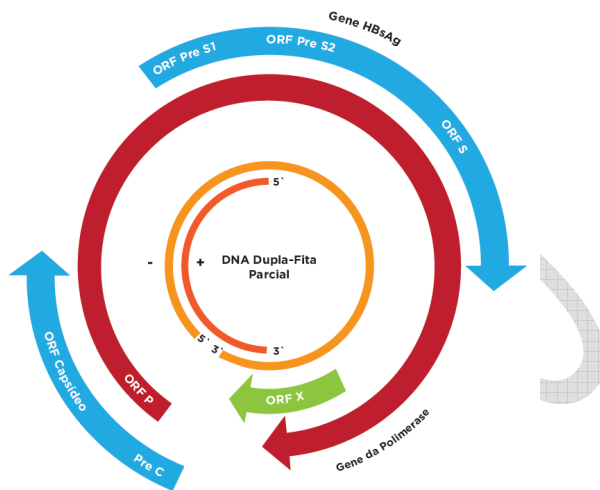


Figura 6. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite B (HBV) mostrando as fases abertas de leitura (open reading frame - ORF) existentes. Fonte: Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

A história evolutiva do HBV ainda não foi totalmente elucidada, mas estudos baseados em reconstruções filogenéticas do vírus estimam que a divergência entre os subtipos tenha ocorrido há menos de 6.000 anos. Ainda são necessárias análises extensas para que as divergências evolutivas do vírus sejam identificadas (GÜNTHER, 2006).

Segundo estimativas baseadas em doadores de sangue, a distribuição dos genótipos no Brasil é variada, com circulação predominante dos genótipos A, D e F (ARAÚJO et al., 2004; MELLO et al., 2007).

9.3. Ciclo replicativo

O HBV é capaz de infectar, primariamente, células hepáticas. Os receptores de membrana usados pelo vírus ainda não estão completamente elucidados. O ciclo replicativo viral encontra-se esquematicamente representado na Figura 7. Após o reconhecimento dos receptores, a partícula viral é internalizada por endocitose, o envelope viral é removido e o capsídeo é liberado no citoplasma. Após ser transportado para o poro nuclear, o capsídeo libera o genoma no interior do núcleo celular. Uma vez no núcleo, o genoma viral se liga a fatores de reparo de DNA celulares e é maturado na forma de DNA circular covalentemente fechado (cccDNA, do inglês circular covalently closed DNA). Essas moléculas se mantêm de forma epissômica no núcleo celular e são usadas pela RNA polimerase II celular para transcrever RNAs mensageiros pré-genômicos e subgenômicos, que são transportados ao citoplasma para ser traduzidos em proteínas virais. Essas últimas serão usadas para a produção de novas partículas virais, ou são encapsuladas nas

partículas nascentes junto à polimerase viral para, então, serem então submetidas a retrotranscrição, gerando assim novos genomas virais (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007).

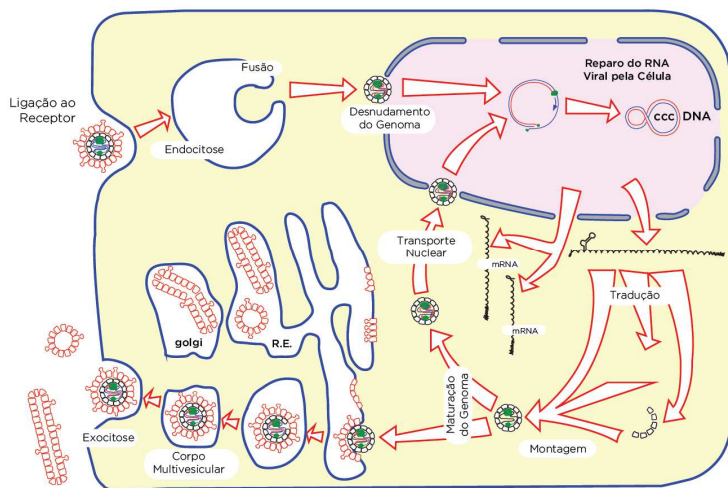


Figura 7. Ciclo replicativo do vírus da hepatite B (HBV). Adaptado de GERLICH, 2013.

Os capsídeos virais montados podem migrar novamente para o núcleo, liberando novos genomas virais no nucleoplasma, ou podem ser usados para a montagem de novos vírions em corpos multivesiculares, que serão liberados no meio extracelular. Adicionalmente, partículas subvirais são liberadas pela via trans-Golgi. Tais partículas podem ser filamentosas ou esféricas e, diferente da partícula de Dane (partícula viral completa), não são infecciosas (Figura 9). Essas partículas subvirais correspondem à maior parte do HBsAg detectado na corrente sanguínea dos indivíduos portadores do HBV (GERLICH, 2013; LEE; AHN, 2011).

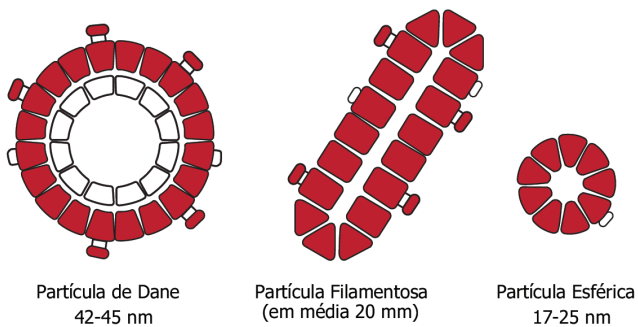


Figura 8. Representação esquemática da estrutura das partículas virais e subvirais do vírus da hepatite B (HBV). Adaptado de LEE; AHN, 2011.

9.4. História natural da doença

A hepatite B pode se apresentar de forma aguda ou crônica nos indivíduos infectados. As hepatites agudas benignas costumam ser identificadas pelo aumento dos níveis séricos das aminotransferases, o que leva o indivíduo a apresentar sintomas de uma infecção viral inespecífica, com leves alterações gastrintestinais. Após essa fase inicial, pode ocorrer a forma icterícia da doença, seguida de uma fase de convalescença, com melhora progressiva do quadro clínico do indivíduo (GONÇALVES JUNIOR, 2013). Tipicamente, durante a hepatite B aguda, o DNA viral pode ser detectado com o uso de técnicas moleculares na circulação durante um período de um mês a partir da infecção. No entanto, por um período de seis semanas, esses níveis serão relativamente baixos – 10²-10⁴ cópias de genoma viral por mililitro. Os picos de detecção para o DNA do HBV e dos antígenos virais (HBeAg e HBsAg) acontecem após esse período de seis semanas. A presença dos antígenos virais é variável e, dependendo da fase da doença, eles poderão não ser detectados (ASPINALL et al., 2011). A primeira resposta humoral, normalmente, ocorre contra o antígeno core do HBV (HBcAg) e os anticorpos IgM surgem precocemente. Mais tardiamente, surgem os anticorpos IgG-AntiHBe, que persistem pela vida do paciente, independentemente do curso da infecção. Entre 10 e 15 semanas após a infecção, os níveis séricos de ALT e AST começam a se elevar, indicando dano hepático mediado por resposta a células T. Experimentos em animais demonstraram que o DNA do HBV no soro pode se tornar indetectável antes que o pico de secreção de ALT seja atingido (GUIDOTTI et al., 1999). No entanto, técnicas moleculares modernas são capazes de detectar uma carga viral abaixo de 100 cópias de genomas virais por mililitro de sangue (SILVA et al., 2004). Mais de 90% dos adultos infectados conseguem reverter os sintomas e desenvolver anticorpos específicos contra os antígenos HBeAg e HBsAg circulantes, que garantem proteção de longo prazo contra a doença. Apesar da recuperação clínica, o DNA do HBV ainda pode ser detectado em níveis basais e sua expressão é controlada pela imunidade humoral e celular (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007). No caso da ocorrência de mutantes nas regiões pré-core e core basal, a expressão do HBeAg será alterada e este marcador pode não ser detectado, assim como não ocorrerá a soroconversão para o anti-HBe (SITNIK; PINHO, 2004).

A infecção crônica pelo HBV ocorre, primariamente, por transmissão vertical ou pela infecção na infância. A infecção do feto ou do neonato pelo HBV é dependente do estado imune e da carga viral^o da mãe. Situações que levam à mistura do sangue da mãe e do feto também possibilitam a infecção (JONAS, 2009). Para mais informações, consultar o [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais](#).

A infecção crônica é definida pela presença persistente do HBsAg no soro de um indivíduo por um período de seis meses ou mais. Durante o percurso da infecção podem ocorrer integrações de parte do genoma do HBV ao genoma do hospedeiro, é possível haver indivíduos com HBsAg circulante, mesmo com replicação viral mínima ou inexistente no fígado. Por isso, o critério de definição da infecção crônica com base na presença de HBsAg circulante pode incluir um amplo espectro de estados virológicos e patológicos que devem ser avaliados em correlação com o estado clínico do paciente (ASPINALL et al., 2011; BRASIL, 2016; SEEGER; MASON, 2000).

A infecção pelo HBV em pacientes que não apresentam o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) detectável é denominada de infecção oculta (IOB^o). Estudos afirmam que a prevalência desse tipo de infecção é

Ministério da Saúde

reduzida na população geral, sendo mais presente entre pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, pessoas imunossuprimidas e pessoas que fazem hemodiálise (FERREIRA et al., 2009; MATOS et al., 2013; OCANA et al., 2011; SILVA et al., 2004).

De forma geral, a infecção crônica pelo HBV pode ser dividida em quatro fases (BRASIL, 2016):

- Imunotolerância: ocorre elevada replicação viral, com tolerância do sistema imune e sem evidência de agressão hepatocelular (transaminases normais ou próximas do normal).
- Imunorreação: com o esgotamento da tolerância imunológica, ocorre agressão aos hepatócitos, nos quais ocorre a replicação viral, gerando elevação das transaminases.
- Portador inativo: essa fase é caracterizada por níveis baixos ou indetectáveis de replicação viral, com normalização das transaminases e, habitualmente, soroconversão para anti-HBe. O escape viral pode ocorrer por integração do DNA viral ao genoma das células hospedeiras ou mediante escape viral por depressão da atividade imunológica do hospedeiro, seja por meio de mutações virais, seja por tratar-se de pacientes imunodeprimidos.
- Reativação: em seguida à fase do portador inativo, pode ocorrer reativação viral, com retorno da replicação.

A hepatite B é uma doença imunoprevenível; a vacina é altamente eficiente e é disponibilizada pelo governo brasileiro em seus serviços de saúde, fazendo parte do calendário de vacinações infantis. Qualquer indivíduo que se enquadre nos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde tem acesso à vacina. Para mais informações consultar a página do [Programa Nacional de Imunização](#) e o [Manual dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais](#).

Outras formas de prevenir a infecção são:

- Adoção de práticas sexuais seguras, com o uso de preservativo;
- não compartilhar objetos de uso pessoal, como lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, material de manicure e pedicure;
- não compartilhar agulhas e seringas;
- não reutilizar material para confecção de tatuagem e colocação de piercings.

9.5. Resposta imune

A infecção pelo HBV pode ser espontaneamente curada (desaparecimento viral) antes do desenvolvimento de uma resposta imune humoral. O papel da resposta imune inata na resolução da infecção pelo HBV ainda não está totalmente elucidado. No entanto, esta não pode ser descartada, em virtude de observações laboratoriais em que o HBV desapareceu da circulação e do fígado antes que se tenha detectado qualquer resposta imune adaptativa (GUIDOTTI et al., 1999). Os efeitos antivirais dos interferons de tipo I (IFN- α e IFN- β) já foram demonstrados em laboratório. Nesses modelos laboratoriais, o IFN- α e o IFN- β foram capazes de induzir um mecanismo de inibição na formação de novos capsídeos do HBV, bem como de desestabilizar os capsídeos existentes e degradar RNA do HBV recentemente sintetizado (MCCLARY et al., 2000). Adicionalmente, a inibição da replicação do HBV pode também ser mediada pela ação do IFN- γ , que é produzido por células NK e por células T ativadas (BARON et al., 2002; KAKIMI et al., 2001).

Ministério da Saúde

Pacientes capazes de recuperar-se espontaneamente da infecção pelo HBV, normalmente, apresentam uma resposta imunológica vigorosa e multi-epítipo⁶, mediada por células T CD4+ e CD8+ detectáveis no sangue circulante. Essa resposta CD8+ é determinante na recuperação do paciente (KAKIMI et al., 2001; THIMME et al., 2003).

Anticorpos específicos contra o HBV, juntamente com a pesquisa por antígenos e ácidos nucleicos virais, são importantes indicadores para estágios específicos da doença (Figura 10). A IgM anti-HBc é um marcador do início da infecção, enquanto que anticorpos específicos para o HBeAg e para o HBsAg indicam uma resolução favorável para a infecção (FUNG et al., 2014; MARUYAMA et al., 1993). Estudos recentes mostram que a avaliação da carga viral do paciente é o marcador mais informativo sobre a evolução da doença hepática causada pelo HBV (GONÇALVES JUNIOR, 2013; NGUYEN; KEEFFE, 2008; NGUYEN; LOCARNINI, 2009). Os anticorpos anti-HBs são neutralizantes e capazes de mediar imunidade preventiva, sendo induzidos pela vacinação. Os anticorpos anti-HBc e anti-HBs persistem por longos períodos no indivíduo, sendo que o anticorpo anti-HBs confere proteção contra o vírus (MARUYAMA et al., 1993).

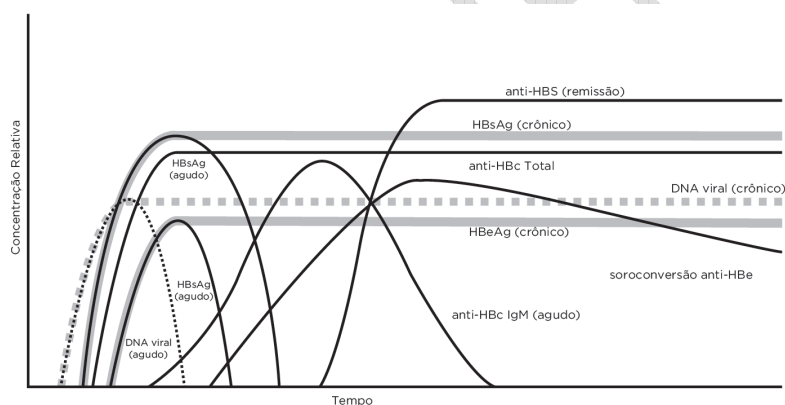


Figura 9. Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas. Adaptado de SABLON; SHAPIRO, 2005.

Apesar da ação protetora da imunidade adquirida por meio da infecção pelo HBV, traços do vírus podem ser detectados na corrente sanguínea de alguns indivíduos, indicando manutenção da replicação viral. Essa viremia seria controlada pela resposta imune celular e humoral. Um fato que corrobora essa hipótese é a observação de reativação do HBV em alguns indivíduos imunossuprimido/imunodeprimido⁶ em virtude de quimioterapia (KAWATANI et al., 2001; LAU, 2002). Essa viremia residual pode estar envolvida na manutenção da imunidade específica ao HBV em indivíduos que se recuperam da infecção (REHERMANN et al., 1996).

Durante o curso da infecção, podem ser selecionadas variantes do HBV que possuem mutações nos epítipos imunogênicos virais. Apesar de estarem predominantemente relacionadas ao escape da imunidade induzida por vacinação, essas variantes se mantêm em baixos títulos, não afetando, necessariamente, a recuperação clínica do paciente. Mesmo na hepatite B crônica, tais variantes não são comuns, sendo observadas apenas nos indivíduos que apresentam respostas imunes vigorosas e direcionadas, o que pode exercer uma forte pressão seletiva sobre essas

Ministério da Saúde

populações virais, possibilitando a sua emergência (GUIDOTTI et al., 1996; REHERMANN et al., 1995) (GUIDOTTI et al., 1996; REHERMANN et al., 1995).

9.6. Diagnóstico

A detecção de anticorpos e antígenos do vírus B através de imunoenaios podem indicar diferentes estágios da infecção pelo HBV: infecção aguda, infecção crônica, resposta vacinal, ausência de contato prévio com o vírus e outras (tabela 5). Diante da suspeita de infecção pelo vírus B, o Ministério da Saúde recomenda a execução dos fluxogramas de diagnóstico ilustrados nos itens 9.7.1, 9.7.2 ou 9.7.3 a fim de tornar rápido o encaminhamento do paciente a um especialista, quando necessário. A solicitação de marcadores para o estadiamento da doença deve ser feita conforme preconizado pelo [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções](#). Quando da solicitação de marcadores da infecção, é preciso sempre ponderar o critério para definição de hepatite B crônica, que é a detecção do HBsAg em dois exames consecutivos executados em um espaço de pelo menos seis meses.

Tabela 5. Interpretação dos resultados sorológicos (AG-AB) para hepatite B.

*A hepatite B crônica é definida pela presença continuada do HBsAg no sangue por um período maior que seis meses.

Os marcadores sorológicos circulantes podem ser detectados no soro, plasma ou sangue de pacientes infectados por meio de imunoenaios que apresentam, em média, especificidade acima de 99% e sensibilidade acima de 98%. O HBsAg também pode ser detectado por meio de testes rápidos (TR), que usam a tecnologia de imunocromatografia de fluxo lateral.

Os imunoenaios empregados estritamente em laboratório e os TR detectam o HBsAg, enquanto o anti-HBc é detectado apenas por imunoenensaio laboratorial. Com raras exceções, ambos os marcadores estão presentes em todas as fases da infecção pelo HBV.

No curso da infecção pelo HBV, o HBsAg é produzido em grandes quantidades e pode ser detectado no sangue da maioria dos indivíduos infectados cerca de 30 dias após a infecção. A cronificação da infecção é definida pela persistência do vírus, ou seja, pela presença do HBsAg por mais de seis meses, detectada por meio de testes laboratoriais ou TR. O anti-HBc total, isoladamente, indica contato prévio com o vírus. Por isso, o resultado reagente desse marcador não pode ser interpretado sem a realização de outros marcadores diretos da presença do vírus. Além disso, a janela imunológica^c para os anticorpos contra o core viral é de aproximadamente 45 dias, posterior ao aparecimento do HBsAg.

Além dos imunoenaios laboratoriais e dos TR, os testes moleculares oferecem uma alternativa para a detecção cada vez mais precoce da infecção pelo HBV. Esses ensaios também servem para a confirmação de casos de hepatite B em que o HBsAg não é detectado, como, por exemplo, nos casos de infecção oculta pelo HBV.

O ácido nucleico viral pode ser detectado por meio de ensaios de PCR em tempo real, que possuem limite de detecção médio de 10 IU/mL de plasma ou soro e especificidade acima de 99% (CALIENDO et al., 2011; ISMAIL et al., 2011).

Conforme a Portaria MS nº 158, de 04 de Fevereiro de 2016 (DOU 05/02/2016 (nº 25, seção 1, pág. 37)), amostras

Ministério da Saúde

de banco de sangue devem ser investigadas utilizando testes de ácidos nucleicos (NAT). Indivíduos com amostras

Testes sorológicos	Resultado	Interpretação
HBsAg	Não reagente	Ausência de contato prévio com o HBV. Susceptível a infecção pelo HBV.
Anti-HBc IgM	Não reagente	
Anti-HBc total	Não reagente	
Anti-HBs	Não reagente	
HBsAg	Não reagente	Imune após infecção pelo HBV.
Anti-HBc IgM	Não reagente	
Anti-HBc total	Reagente	
Anti-HBs	Reagente	
HBsAg	Não reagente	Imune após vacinação contra o HBV.
Anti-HBc IgM	Não reagente	
Anti-HBc total	Não reagente	
Anti-HBs	Reagente	
HBsAg*	Reagente	Infecção recente pelo HBV (menos de seis meses).
Anti-HBc IgM	Reagente	
Anti-HBc total	Reagente/Não reagente	
Anti-HBs	Não reagente	
HBsAg*	Reagente	Infecção pelo HBV.
Anti-HBc IgM	Não reagente	
Anti-HBc total	Reagente/Não reagente	
Anti-HBs	Não reagente	

reagentes para ambos os marcadores devem ser encaminhadas ao serviço de saúde^g para que o estado da infecção possa ser avaliado. Amostras reagentes para apenas um dos marcadores devem também ser encaminhadas ao serviço de saúde^g para confirmação diagnóstica, usando um dos fluxogramas disponíveis e avaliando a necessidade de vacinação do indivíduo.

Os marcadores HBeAg e anti-HBe tem relevância para avaliar o desfecho da infecção no indivíduo. Não é recomendado solicitar estes marcadores no indivíduo cujo diagnóstico da infecção pelo HBV ainda não foi confirmado. Para mais informações, consultar o [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções](#).

9.7. Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)

Os fluxogramas propostos a seguir incorporaram as considerações acima descritas, com o intuito de propiciar, o mais precocemente possível, a detecção da infecção pelo HBV em indivíduos com doença crônica e aguda e, conseqüentemente, o seu encaminhamento ao serviço de assistência médica. A proposta de vários fluxogramas tem o intuito de oferecer opções que podem ser selecionadas de acordo com a realidade local, a capacidade do laboratório e o contexto clínico envolvido.

9.7.1. Fluxograma 1: Investigação inicial da infecção pelo HBV usando testes rápidos para detecção do HBsAg

Os TR são ferramentas importantes para a ampliação das possibilidades de diagnóstico para diversos agravos. Quando houver a possibilidade de testagem presencial em unidades de saúde, estes testes permitem identificar oportunamente o indivíduo portador de hepatite B e fazer os devidos encaminhamentos para a complementação diagnóstica e para a vinculação da pessoa ao serviço de saúde. O Fluxograma 1 (figura 10) emprega um teste rápido capaz de detectar o HBsAg em amostras de sangue total obtidas preferencialmente por punção digital. Este fluxograma é indicado para uso em serviços de saúde e assistência, permitindo a investigação inicial da infecção pelo HBV.

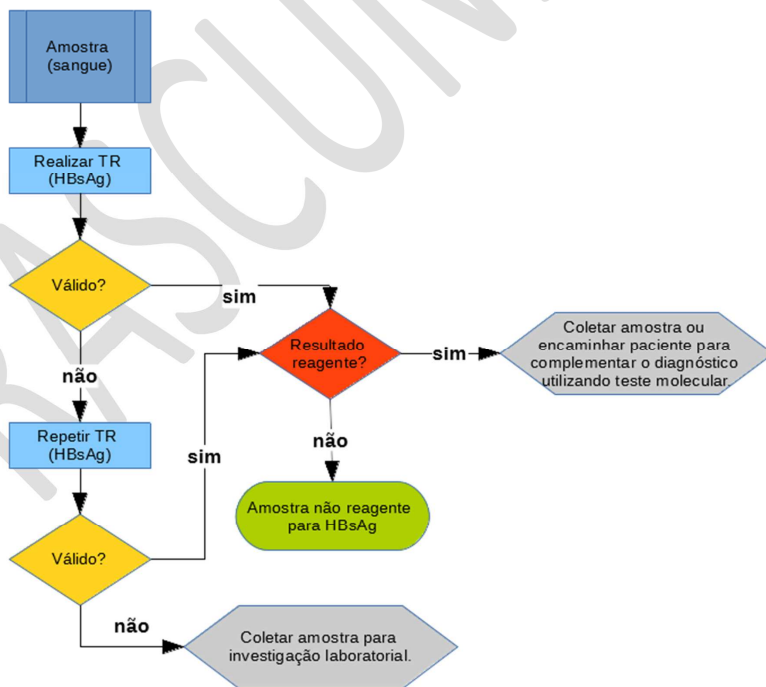


Figura 10: Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo HBV usando TR-HBsAg. Fonte: DIAHV.

Indicação de uso

Esse fluxograma é indicado para as situações previstas no item 5.1.3. deste manual, e permite iniciar a investigação da infecção pelo HBV em unidades de saúde que usem TR.

- Este fluxograma pode ser utilizado em gestantes e em indivíduos menores de 18 meses.
- A detecção do HBsAg é sugestiva de infecção ativa pelo HBV.
- Em caso de resultado não reagente, permanecendo a suspeita de infecção, após 30 dias coletar uma nova amostra para repetir o fluxograma.

Procedimento

Na testagem rápida, a coleta da amostra pode ser realizada por punção da polpa digital ou punção venosa. A maioria dos TR também permite a utilização de soro ou plasma como amostra para a realização do teste. Contudo, esse fluxograma foi proposto quando a testagem rápida ocorre, preferencialmente, na presença do paciente. A testagem presencial reduz o risco de troca de amostras e garante segurança para o indivíduo sendo testado e para o profissional que está executando o teste.

Leia atentamente as instruções de uso que acompanham o conjunto diagnóstico antes da seleção da amostra a ser testada e execução do teste.

Um TR só pode ter seu resultado interpretado se for considerado um teste válido. Para o teste ser considerado válido, é necessária a presença de uma linha ou ponto na região controle (C) do teste. Caso o resultado do TR seja inválido, deve-se repetir o teste, se possível, com um conjunto diagnóstico de lote distinto do que foi utilizado inicialmente. Persistindo o resultado inválido, uma amostra deverá ser coletada por punção venosa e encaminhada para teste com um dos fluxogramas definidos para laboratório.

Para mais informações sobre a execução de TR distribuídos pelo Ministério da Saúde acesse o Telelab (www.telelab.aids.gov.br).

Laudo

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com resultado não reagente no TR será definida como: **“Amostra não reagente para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)”**. Na amostra com resultado não reagente no TR, o laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: **“Em caso de suspeita de infecção pelo HBV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra, para a realização de um novo teste”**. Essa é uma informação relevante, pois a presença dos antígenos virais varia dependendo do tempo de infecção e do estágio da doença na qual o indivíduo se encontra.

Ministério da Saúde

A amostra com resultado reagente no TR será definida como: **“Amostra reagente para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)”**. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: **“Realizar confirmação do diagnóstico da infecção pelo HBV utilizando teste molecular”**.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, o ponto de corte (CO, do inglês cut-off) e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”
- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Desdobramentos do fluxograma

O fluxograma 1, com a utilização de um TR, permite uma testagem rápida e a ampliação das oportunidades de diagnóstico, principalmente entre as populações-chave. A pessoa com resultado reagente pode ser oportunamente encaminhada para a complementação diagnóstica e vinculada ao serviço de saúde.

Considerações sobre o fluxograma

O resultado reagente na pesquisa pelo HBsAg em uma amostra representa uma evidência direta da infecção pelo HBV. Esse resultado deverá ser complementado com a utilização de um teste molecular para detecção de material genético viral.

O uso do TR para detecção do HBsAg, por detectar antígenos virais, não possui restrições de uso com relação à idade do indivíduo e ao seu estado imunológico.

No entanto, o TR poderá não ser capaz de detectar uma infecção pelo HBV nas situações descritas a seguir:

- Nos casos de hepatite oculta, que ocorrem em aproximadamente 2,7% da população geral; 12% em pessoas que fazem uso de drogas injetáveis; 33% dos indivíduos positivos para o HCV e 58% dos hemodialisados.
- Nos casos de cepas virais com mutações no HBsAg.

9.7.2. Fluxograma 2. Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) usando a detecção de HBsAg e teste molecular

Esse fluxograma é capaz de diagnosticar a infecção pelo HBV em indivíduos na fase aguda ou crônica da doença, salvo nas situações definidas mais à frente. O Fluxograma 2 (Figura 11) se inicia com um imunoenensaio capaz de detectar

o HBsAg, como teste inicial, e um teste molecular como teste confirmatório, usados sequencialmente. O imunoensaio pode ser um TR ou um ensaio laboratorial convencional. Uma discordância entre o primeiro e o segundo testes pode se dar em virtude de um resultado falso reagente no primeiro teste ou por se tratar de um indivíduo com carga viral abaixo do limite de detecção da metodologia.

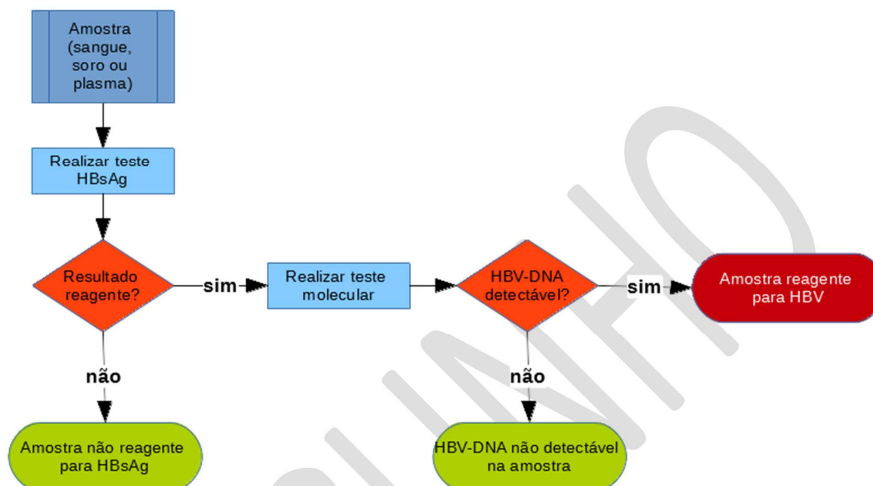


Figura 11. Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Fonte: DIAHV

Indicação de uso

Esse fluxograma deve ser utilizado quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite B” ou “diagnóstico de HBV”, ou mesmo “sorologia de hepatite”. O mesmo fluxograma deve ser usado juntamente com as orientações para investigação da infecção pelo HAV e o Fluxograma 5 em caso de suspeita de infecção pelos vírus causadores de hepatite.

- Este fluxograma é capaz de identificar infecções ativas pelo HBV em adultos e em indivíduos menores de 18 meses.
- Em caso de resultado não reagente no primeiro teste, ou discordância entre o primeiro e o segundo testes, permanecendo a suspeita de infecção, após 30 dias coletar uma nova amostra para repetir o fluxograma.

Quando o teste inicial for um imunoensaio laboratorial, considere que o teste molecular para HBV disponibilizado na rede de laboratórios mantida pelo MS pode ser executado também com amostras de soro, portanto, uma alíquota da amostra do paciente pode ser separada para o caso da necessidade da complementação do diagnóstico usando o teste molecular.

Laudos

Ministério da Saúde

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com resultado não reagente no imunoensaio para detectar o HBsAg será definida como: “**Amostra não reagente para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)**”. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HBV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste**”.

A amostra com resultado reagente no imunoensaio para detectar o HBsAg será definida como: “**Amostra reagente para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)**”. A amostra com carga viral indetectável deverá ser liberada como “**HBV-DNA não detectado na amostra**”. O laudo deverá ser emitido com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HBV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste.**”

A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como “**Amostra com HBV-DNA detectável**”. O laudo com resultado reagente para o HBsAg e com carga viral detectável deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**A presença do HBsAg e do HBV-DNA é indicativa de infecção ativa pelo HBV**”.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, incluindo valores de cut-off, carga viral e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”
- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Desdobramentos do fluxograma

O Fluxograma 2 é capaz de detectar a infecção pelo HBV, seja ela aguda ou crônica. No caso da necessidade de complementação diagnóstica, caberá ao médico definir o encaminhamento do paciente conforme o [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções](#).

Considerações para o uso do fluxograma

Esse fluxograma não será capaz de detectar uma infecção pelo HBV nas situações descritas a seguir:

- Nos casos de hepatite oculta, que correspondem a aproximadamente 2,7% da população geral, 12% em pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, 33% dos indivíduos com coinfeção HBV/HCV e 58% dos hemodialisados infectados pelo HBV.
- Nos casos de cepas virais com mutações no antígeno HBsAg.

9.7.3. Fluxograma 3. Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) usando a detecção de HBsAg e anti-HBc total

Esse fluxograma é capaz de diagnosticar a infecção pelo HBV em indivíduos na fase aguda ou crônica da doença, salvo nas situações definidas mais à frente. O Fluxograma 3 (Figura 12) se inicia com um imunoensaio capaz de detectar o HBsAg, como teste inicial, e um imunoensaio para a detecção do anti-HBc total como teste complementar, usados sequencialmente.

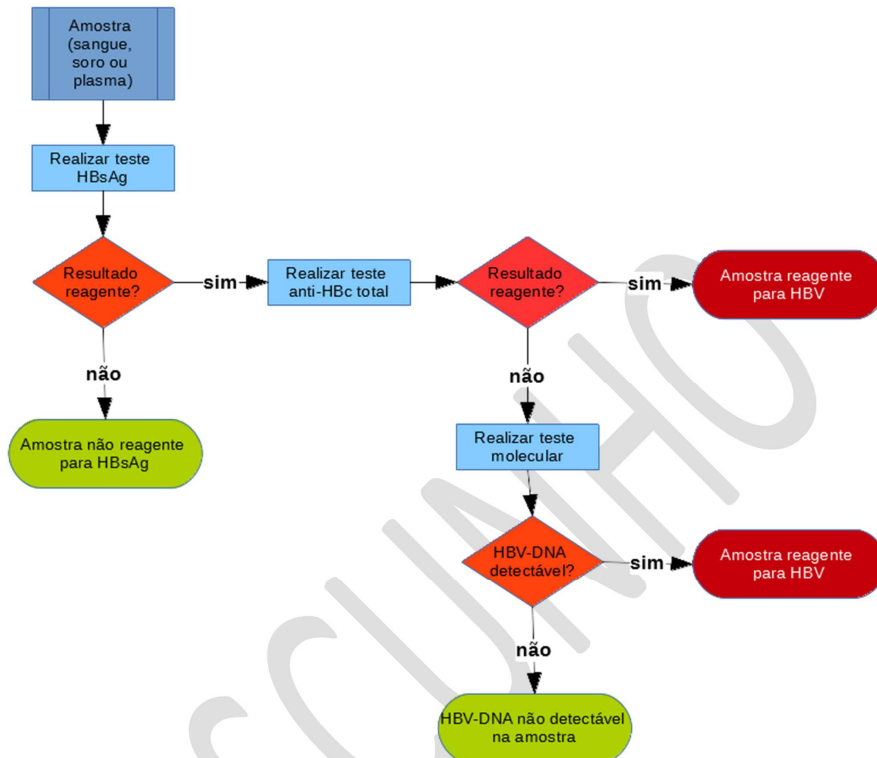


Figura 12. Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Fonte: DIAHV

Indicação de uso

Esse fluxograma deve ser utilizado quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite B” ou “diagnóstico de HBV”, ou mesmo “sorologia de hepatite”. O mesmo fluxograma deve ser usado juntamente com as orientações para investigação da infecção pelo HAV e o Fluxograma 5 em caso de suspeita de infecção pelos vírus causadores de hepatite.

- Por fazer uso de testes que detectam anticorpos totais, este fluxograma não deve ser usado em indivíduos menores de 18 meses de idade, e os resultados devem ser avaliados com cuidado em indivíduos imunossuprimidos/imunodeprimidos.
- Este fluxograma é capaz de identificar infecções ativas pelo HBV.
- Em caso de resultado não reagente no primeiro teste, ou discordância entre o primeiro e o segundo testes, permanecendo a suspeita de infecção, após 30 dias coletar uma nova amostra para repetir o fluxograma.

Ministério da Saúde

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com resultado não reagente no imunoenensaio para detectar o HBsAg será definida como: “**Amostra não reagente para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)**”. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HBV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste**”.

A amostra com resultado reagente no imunoenensaio para detectar o HBsAg será definida como: “**Amostra reagente para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)**”. A amostra com resultado reagente no imunoenensaio para a detecção do anti-HBc total deverá ser definida como “**Amostra reagente para o anti-HBc total**”. O laudo com resultado reagente para o HBsAg e para o anti-HBc total deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**A detecção do HBsAg e do anti-HBc total é indicativa de infecção ativa pelo HBV**”.

A amostra com resultado não reagente no imunoenensaio para a detecção do anti-HBc total deverá ser definida como “**Amostra não reagente para o anti-HBc total**”.

Se o HBV-DNA não for detectado na amostra o laudo deverá ser liberado como “**HBV-DNA não detectável na amostra**”. O laudo deverá ser emitido com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HBV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste.**”

A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como “**Amostra com HBV-DNA detectável**”. O laudo com resultado reagente para o HBsAg e com carga viral detectável deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**A presença do HBsAg e do HBV-DNA é indicativa de infecção ativa pelo HBV**”.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, incluindo valores de cut-off, carga viral e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”
- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Desdobramentos do fluxograma

O Fluxograma 3 é capaz de detectar a infecção pelo HBV, seja ela aguda ou crônica. No caso de confirmação

Ministério da Saúde

diagnóstica, caberá ao médico definir o encaminhamento do paciente conforme o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite B.

RASCUNHO

Considerações para o uso do fluxograma

Esse fluxograma não será capaz de detectar uma infecção pelo HBV nas situações descritas a seguir:

- Nos casos de hepatite oculta, que correspondem a aproximadamente 2,7% da população geral, 12% em pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, 33% dos indivíduos com coinfeção HBV/HCV e 58% dos hemodialisados infectados pelo HBV.
- Nos casos de cepas virais com mutações no antígeno HBsAg.

9.7.4. Orientações para o diagnóstico laboratorial da infecção oculta pelo HBV (IOB)

Para indivíduos com suspeita de infecção pelo HBV e que não possuem reatividade nos testes que detectam o HBsAg, é recomendada a utilização de um teste molecular de alta sensibilidade (capacidade de detecção de pelo menos 100UI/mL) para a confirmação diagnóstica de um caso de IOB. Os indivíduos com maior probabilidade de apresentarem IOB são pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, portadores do HCV, hemodialisados e indivíduos vivendo em áreas endêmicas para a infecção pelo HBV que apresentarem o HBsAg não reagente.

Indicação de uso

Deve-se utilizar esta orientação quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite B oculta”, “diagnóstico de HBV oculto”, “pesquisa para hepatite B oculta” ou termos afins.

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como “**Amostra com HBV-DNA detectável**”. O laudo também deverá conter a seguinte ressalva: “**A detecção do HBV-DNA é indicativa de infecção pelo vírus da hepatite B.**”

A amostra com carga viral indetectável deverá ser liberada como “**HBV-DNA não detectável na amostra**”. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HBV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste**”.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, o cut-off, a carga viral e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para](#)

Ministério da Saúde

Imunobiológicos Especiais.

- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.](#)”

Considerações no diagnóstico

O uso do teste molecular permite identificar a infecção oculta pelo HBV e o encaminhamento desses pacientes ao serviço de saúde⁶. Esta orientação é indicada apenas para indivíduos com suspeita de infecção pelo HBV e com resultado prévio não reagente para HBsAg.

10. O vírus da hepatite C (HCV)

O HCV foi identificado por Choo e colaboradores, em 1989, nos Estados Unidos e é o principal agente etiológico da hepatite crônica, anteriormente denominada hepatite Não-A Não-B. Sua transmissão ocorre, principalmente, por via parenteral. É importante ressaltar que, em um percentual significativo de casos, não é possível identificar a via de infecção. São consideradas populações de risco acrescido para a infecção pelo HCV por via parenteral: indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993; pessoas que fazem uso de drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack), e que compartilham os equipamentos de uso; pessoas com tatuagem, piercings ou que apresentem outras formas de exposição percutânea (por exemplo, consultórios odontológicos, clínicas de podologia, salões de beleza, etc., que não obedecem às normas de biossegurança). A transmissão sexual é pouco frequente – menos de 1% em parceiros estáveis – e ocorre, principalmente, em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco (sem uso de preservativo), sendo que a coexistência de alguma IST, inclusive o vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês human immunodeficiency virus), constitui um importante facilitador dessa transmissão. A transmissão vertical é rara quando comparada à hepatite B. Entretanto, já se demonstrou que gestantes com carga viral do HCV elevada ou coinfetadas pelo HIV apresentam maior risco de transmissão da doença para os recém-nascidos. A cronificação ocorre de 70% a 85% dos casos, sendo que, em média, entre um quarto e um terço destes podem evoluir para formas histológicas graves ou cirrose, no período de 20 anos, caso não haja intervenção terapêutica. O restante evolui de forma mais lenta e talvez nunca desenvolva hepatopatia grave. É importante destacar que a infecção pelo HCV já é a maior responsável por cirrose e transplante hepático no mundo ocidental.

10.1. Partícula viral

A hepatite C é causada pelo HCV. Esse vírus foi o primeiro membro do gênero Hepacivirus, na família Flaviridae. A partícula viral (Figura 15) possui, aproximadamente, 65nm e é dotada de um envelope lipoproteico, contendo as duas glicoproteínas de envelope (E1 e E2), e um capsídeo proteico, composto pela proteína de capsídeo (C), que envolve o genoma viral (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007).

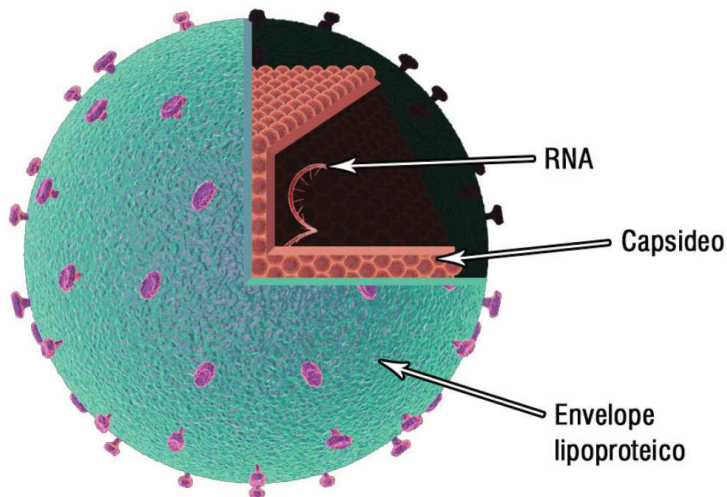


Figura 13. Estrutura da partícula do vírus da hepatite C (HCV). Fonte: Departamento de IST, aids e Hepatites Virais.

O HCV é um vírus cujo genoma é constituído por uma única molécula de RNA de polaridade positiva, que possui, aproximadamente, 9.600 bases (9,6kb). Esse RNA é composto por uma região 5' não traduzida (NTR, do inglês non translated region), a qual inclui um sítio interno de entrada do ribossomo (IRES, do inglês internal ribosome entry site), que é capaz de direcionar a tradução do genoma viral independentemente do cap^e, e codifica uma única ORF de 3006-3037 códons. Na porção final 3' do genoma há uma NTR (Figura 16).

O genoma viral é traduzido via IRES para produzir uma poliproteína, que é clivada durante e após a tradução por proteases celulares e virais em dez produtos gênicos. A região amino-terminal codifica as proteínas estruturais, que são aquelas incorporadas na partícula viral: a proteína do capsídeo (C) e as glicoproteínas de envelope (E1 e E2). Os dois terços carboxi-terminais da poliproteína codificam as proteínas não estruturais: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Por definição, as proteínas não estruturais são expressas nas células infectadas, mas não são incorporadas na partícula viral. Elas servem para coordenar os aspectos intracelulares da replicação do HCV, incluindo a síntese de RNA, modulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e montagem da partícula viral. A porção N-terminal da NS3 codifica a serino-protease, responsável pelo processamento da poliproteína do HCV. A replicação do RNA viral é catalisada pela NS5B (RNA polimerase dependente de RNA). Tanto a protease quanto a RNA polimerase são enzimas essenciais para a replicação do HCV e têm sido alvos de intensos estudos para o desenvolvimento de medicamentos (LINDENBACH; RICE, 2013).

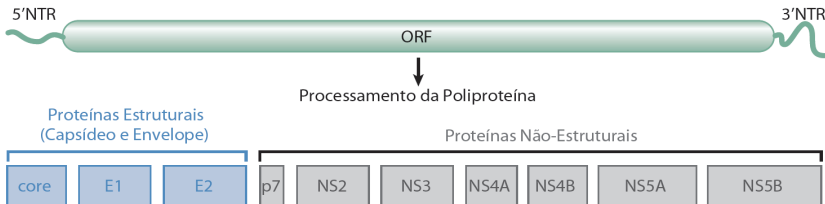


Figura 14. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite C (HCV). O esquema mostra as proteínas estruturais e não estruturais do vírus após o processamento. Fonte: Adaptado de RICE, 2011.

10.2. Variabilidade genética

A RNA polimerase dependente de RNA do HCV não possui atividade revisora; por isso, os isolados do HCV possuem grande variabilidade genética, podendo ser classificados em genótipos e subtipos. Existem sete genótipos principais, que possuem uma variabilidade de 30% a 35% entre si e são nomeados por números de 1 a 7 (JACKA et al., 2013). Cada genótipo pode ser dividido em subtipos, que são identificados por letras (a, b, c, e assim sucessivamente). Existem 67 subtipos confirmados e 20 subtipos prováveis, que diferem entre si entre 15% a 25% de suas sequências nucleotídicas (MESSINA et al., 2014; SMITH et al., 2014). A eficácia da terapia antiviral contra o HCV é dependente do genótipo viral. Por isso, no âmbito do SUS, esta é definida pelo [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções](#).

10.3. Ciclo replicativo

O modo de entrada do HCV na célula não está completamente elucidado, mas é um processo complexo que requer a ação coordenada de diversas proteínas do hospedeiro, incluindo glicosaminoglicanas (GAG), o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR, do inglês low-density lipoprotein receptor), o receptor de lipoproteína de alta densidade SR-BI, CD81, e duas proteínas de junção, claudina-1 (CLDN1) e ocludina (OCLN). É provável que o vírion utilize esses fatores de forma sequencial (BARTOSCH et al., 2003; EVANS; HAHN; TSCHERNE, 2007; PILERI et al., 1998; PLOSS et al., 2009). Um grupo de receptores é, provavelmente, responsável por mediar interações iniciais de baixa afinidade, necessárias à entrada do HCV (KOUTSOUDAKIS et al., 2006; MONAZAHIAN et al., 1999; ZEISEL et al., 2007). A proteína de envelope (E2) se liga à CD81. Em seguida, eventos de sinalização são necessários para o recrutamento da CLDN1. O receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês epidermal growth factor receptor) e receptor de efrina A2 (EphA2, do inglês ephrin type-A receptor 2) modulam a associação CD81-CLDN1. Após a ligação CD81-CLDN1, o complexo HCV-receptor interage com a OCLN e é internalizado nas junções celulares, via endocitose mediada por clatrina. O desencapsidamento ocorre em endossomos acidificados (BLANCHARD et al., 2006; LUPBERGER et al., 2011).

A poliproteína do HCV é traduzida na membrana do retículo endoplasmático rugoso, com a fita positiva de RNA servindo de molde. A tradução é iniciada de maneira independente do cap, por meio do IRES localizado na 5'NTR. É produzida uma poliproteína precursora de, aproximadamente, 3.000 aminoácidos, que é posteriormente processada por proteases celulares (ex.: peptidases de sinal) e virais (NS2 e NS3) para gerar as 10 proteínas virais: core, E1 e E2, p7,

NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (KIM; CHANG, 2013).

O genoma viral é replicado pela NS5B; a proteína NS5A tem papel regulatório para a replicação do vírus e a proteína NS3 possui uma porção com função helicase, que também é importante para a replicação do genoma viral. Finalmente, a NS4B é uma proteína com papel importante no rearranjo de membranas da célula, levando à formação da chamada “teia membranosa” (ou complexo de replicação) que suporta e compartimentaliza a replicação do HCV. Esse complexo se associa a proteínas virais, componentes celulares do hospedeiro e fitas nascentes de RNA (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2012).

Os estágios tardios do ciclo do HCV não estão completamente elucidados. No entanto, sabe-se que a montagem e liberação da partícula são processos firmemente regulados com a síntese de lipídios da célula hospedeira. Após a clivagem pelas proteases celulares, a proteína do core se realoca na membrana do retículo endoplasmático em gotículas de lipídios (SCHEEL; RICE, 2013). Acredita-se que o RNA viral é entregue ao core pela NS5B, além de ocorrer uma interação com NS5A. A interação NS5A-core aciona a formação do nucleocápsídeo. Os capsídeos recém-formados brotam do lúmen do retículo endoplasmático em um processo ligado à síntese de VLDL. Dessa forma, o brotamento depende da síntese de VLDL e requer diversas enzimas do hospedeiro (BARTENSCHLAGER; COSSET; LOHMANN, 2010). O ciclo replicativo do HCV encontra-se representado esquematicamente na Figura 17.

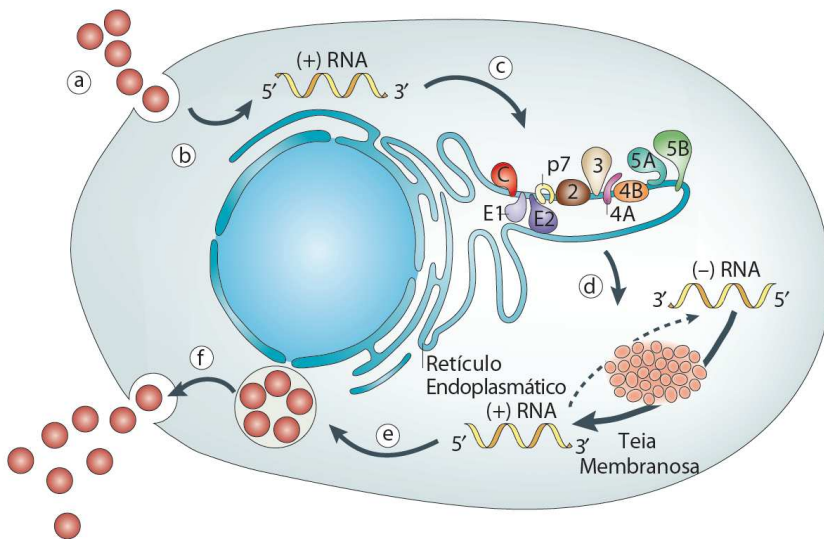


Figura 15. Ciclo replicativo do vírus da hepatite C (HCV). (a) Contato e internalização do vírion na célula; (b) liberação do RNA viral no citoplasma; (c) tradução e processamento da poliproteína viral; (d) replicação do RNA viral; (e) empacotamento do RNA viral e montagem da partícula; (f) maturação do vírion e liberação. Fonte: Adaptado de MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007.

10.4. História natural da doença

A transmissão do HCV ocorre, primariamente, por via parenteral. Desde o advento da verificação das bolsas de sangue, a transmissão por meio do sangue e seus derivados foi praticamente eliminada em países desenvolvidos. Hoje,

Ministério da Saúde

a epidemia continua se espalhando, principalmente, entre aqueles que compartilham seringas, agulhas e outros instrumentos para uso de drogas. Sob algumas condições, a transmissão iatrogênica, nosocomial, sexual e vertical pode ocorrer (DUSTIN; RICE, 2007).

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica, com cerca de 80% dos casos assintomáticos e anictéricos, dificultando o diagnóstico. Aproximadamente, 20% a 30% dos casos podem apresentar icterícia e 10% a 20% apresentam sintomas inespecíficos, como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Quando presente, o quadro clínico é semelhante àquele decorrente de outros agentes que causam hepatites virais e o diagnóstico diferencial somente é possível com a realização de testes para detecção de anticorpos específicos, antígenos virais ou material genético viral (DDAHV/SVS; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A persistência da infecção do HCV pode estar relacionada à grande variabilidade genética do vírus, que permitiria o escape do sistema imune. A via de contaminação também é um fator importante para definir a história natural da doença. Pacientes infectados por transfusão sanguínea evoluiriam mais frequentemente para as formas crônicas da doença do que aqueles infectados por outras vias. A infecção crônica se desenvolve em anos ou décadas. Acredita-se que a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC, do inglês hepatocellular carcinoma) dependa de fatores como carga viral e genótipo, mas ainda há discussão sobre o assunto. O dano celular causado pelo HCV é pequeno; por isso, acredita-se que o dano hepático ocorre, primariamente, por ação de mecanismos imunológicos (STRAUSS, 2013).

10.5. Resposta imune

O HCV é capaz de induzir uma forte resposta imune inata, uma vez que a infecção causa a ativação de genes de resposta ao interferon. No entanto, o vírus é capaz de resistir aos seus efeitos e ainda assim estabelecer infecções crônicas (REHERMANN; NASCIBENI, 2005).

Pacientes capazes de se recuperar espontaneamente da infecção pelo HCV são os que estabelecem respostas imunes fortes, que podem ser prontamente detectadas no sangue. Pacientes que desenvolvem doenças crônicas apresentam respostas imunes focadas ou transientes, baseadas em células T. Anticorpos contra as proteínas de envelope podem ser associados à modulação dos níveis circulantes de vírus. No entanto, ainda não foi possível associar esses anticorpos a algum tipo de imunidade protetora, embora existam estudos indicando que os pacientes que se recuperam da infecção podem ser resistentes a novas exposições ao vírus (ASHFAQ et al., 2011; MEHTA et al., 2002; REHERMANN; NASCIBENI, 2005).

10.6. Diagnóstico

A triagem de amostras de sangue total, soro, plasma ou FO é feita com a utilização de imunoensaios. Amostras com resultados reagentes nessa etapa têm seu resultado confirmado por meio de outros testes, que visam à detecção direta do vírus.

Os imunoensaios empregados estritamente em laboratório e os TR detectam o anticorpo anti-HCV, que indica contato com o vírus da hepatite C. O antígeno core do HCV pode ser detectado com uso de imunoensaio e é um indicador da presença de infecção ativa, podendo ser utilizado para confirmar o resultado da pesquisa de anticorpos.

Além dos imunoensaios laboratoriais e dos TR, o teste molecular oferece uma alternativa para a detecção cada

Ministério da Saúde

vez mais precoce da infecção pelo HCV e também para a confirmação dos casos anti-HCV reagentes. Os fluxogramas propostos com testes utilizados em laboratório incorporaram essas considerações, e oferecem opções que podem ser selecionadas dependendo da capacidade do laboratório e do contexto clínico.

“Os testes de ácidos nucleicos são utilizados para quantificar o número de cópias de genomas virais circulantes em um paciente. As metodologias disponíveis hoje são similares no que se refere à sensibilidade (aproximadamente 10 UI/mL) e especificidade (>99%) (BELD et al., 2002; DREXLER et al., 2012; FRANCISCUS; HIGHLEYMAN, 2014).”

10.7. Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

Os fluxogramas propostos a seguir incorporaram as considerações acima descritas, com o intuito de propiciar, o mais precocemente possível, a detecção da infecção pelo HCV em indivíduos com doença crônica e aguda e, conseqüentemente, o seu encaminhamento ao serviço de assistência médica.

10.8. Fluxograma 4. Investigação inicial da infecção pelo HCV usando testes rápidos para detecção do anti-HCV

Os TR são ferramentas importantes para a ampliação das possibilidades de diagnóstico para diversos agravos. Quando houver a possibilidade de testagem presencial em unidades de saúde, estes testes permitem identificar oportunamente o indivíduo portador de hepatite C e fazer os devidos encaminhamentos para a confirmação diagnóstica e para a vinculação da pessoa ao serviço de saúde. O Fluxograma 4 (figura 16) emprega um teste rápido capaz de detectar o anti-HCV em amostras de sangue total obtidas preferencialmente por punção digital. Este fluxograma é indicado para uso em serviços de saúde e assistência, permitindo a investigação inicial da infecção pelo HCV.

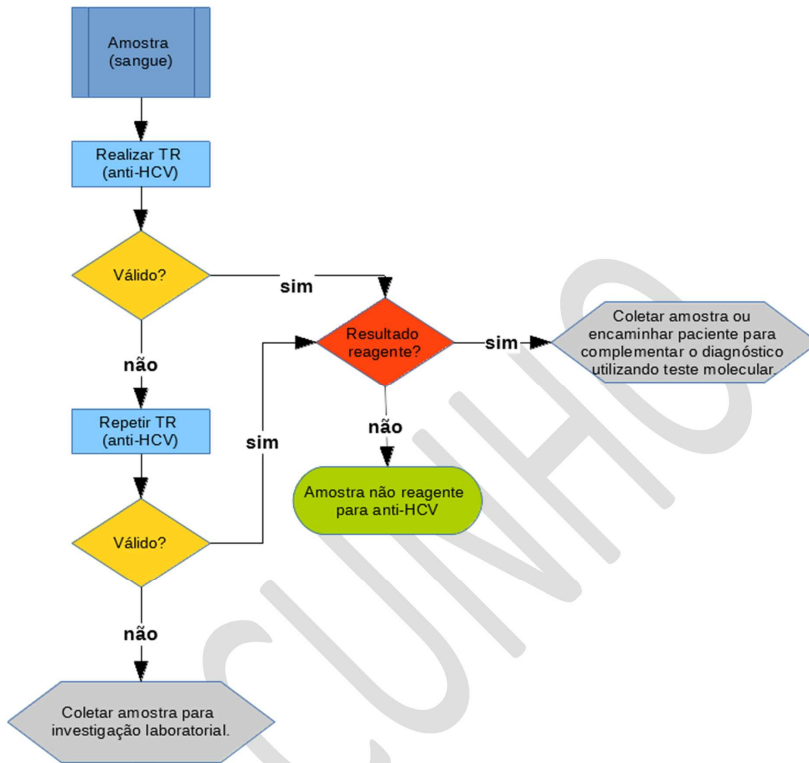


Figura 16. Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) utilizando testes rápidos. Fonte: DIAHV.

Indicação de uso

Esse fluxograma é indicado para as situações previstas no item 5.1.3. deste manual, e permite iniciar a investigação da infecção pelo HCV em unidades de saúde que usem TR.

- Pode ser utilizado em gestantes.
- O resultado reagente no teste de detecção do anti-HCV indica contato prévio com o HCV. É necessário complementar o diagnóstico por meio de testes de detecção direta do vírus (teste molecular ou teste de antígeno).
- Em caso de resultado não reagente, permanecendo a suspeita de infecção, após 30 dias coletar uma nova amostra para repetir a testagem.

Procedimento

Na testagem rápida, a coleta da amostra pode ser realizada por punção da polpa digital ou punção venosa. A

Ministério da Saúde

maioria dos TR também permite a utilização de soro ou plasma como amostra para a realização do teste. Contudo, esse fluxograma foi proposto quando a testagem rápida ocorre, preferencialmente, na presença do paciente. A testagem presencial reduz o risco de troca de amostras e garante segurança para o indivíduo sendo testado e para o profissional que está executando o teste.

Leia atentamente as instruções de uso que acompanham o conjunto diagnóstico antes da seleção da amostra a ser testada e execução do teste.

Um TR só pode ter seu resultado interpretado se for considerado um teste válido. Para o teste ser considerado válido, é necessária a presença de uma linha ou ponto na região controle (C) do teste. Caso o resultado do TR seja inválido, deve-se repetir o teste, se possível, com um conjunto diagnóstico de lote distinto do que foi utilizado inicialmente. Persistindo o resultado inválido, uma amostra deverá ser coletada por punção venosa e encaminhada para teste com o fluxograma definido para laboratório.

Para mais informações sobre a execução de TR distribuídos pelo Ministério da Saúde acesse o Telelab (www.telelab.aids.gov.br).

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com resultado não reagente no TR será definida como: **“Amostra não reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)”**. Na amostra com resultado não reagente no TR, o laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: **“Em caso de suspeita de infecção pelo HCV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra, para a realização de um novo teste”**. Essa é uma informação relevante, pois a presença dos anticorpos virais varia dependendo do tempo de infecção do indivíduo.

A amostra com resultado reagente no TR será definida como: **“Amostra reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)”**. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: **“Realizar confirmação do diagnóstico da infecção pelo HCV utilizando um teste de detecção direta do vírus (HCV-RNA ou HCV-Ag)”**.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, o ponto de corte (CO, do inglês cut-off) e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Ministério da Saúde

- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Desdobramentos do fluxograma

O fluxograma 4, com a utilização de um TR, permite uma testagem rápida e a ampliação das oportunidades de diagnóstico, principalmente entre as populações-chave. A pessoa com resultado reagente pode ser encaminhada para confirmação laboratorial da infecção e oportunamente vinculada ao serviço de saúde.

Considerações sobre o fluxograma

O resultado reagente na pesquisa pelo anti-HCV em uma amostra representa uma evidência de contato prévio pelo HCV. Sabe-se que cerca de 80% dos infectados pelo HCV se tornarão portadores crônicos da infecção. Por esse motivo, o resultado da pesquisa pelo anti-HCV deverá ser complementado com a utilização de um para detecção direta do agente viral (HCV-RNA ou HCV-Ag).

O uso do TR para detecção do anti-HCV, por detectar anticorpos totais, não deve ser utilizado em indivíduos menores de 18 meses, e seu uso em indivíduos imunossuprimidos/imunodeprimidos deve ser avaliado com cuidado em virtude da possibilidade de resultados falsos não-reagentes.

10.9. Fluxograma 5. Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)

O Fluxograma 5 (Figura 19) emprega um imunoenensaio capaz de detectar o anticorpo contra o HCV, como teste de triagem, e um teste de detecção direta do HCV (HCV-RNA ou HCV-Ag), como teste complementar, usados sequencialmente.

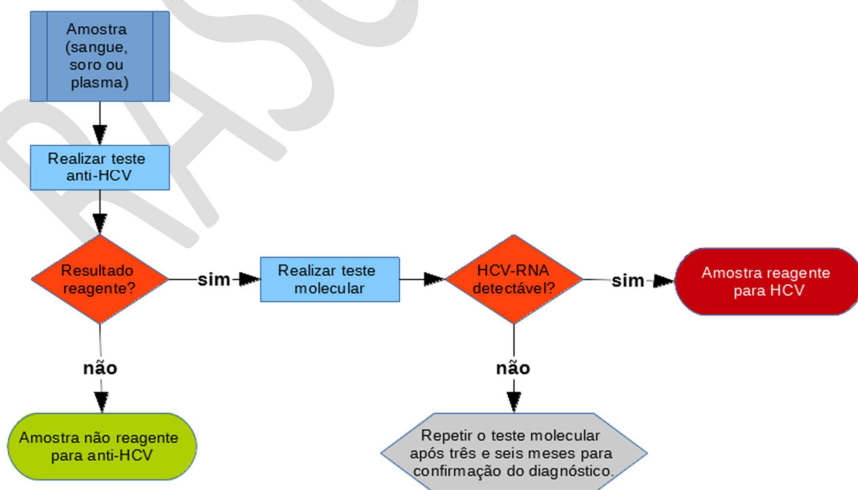


Figura 17: Fluxograma para investigação inicial da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) utilizando testes rápidos.

Indicação de uso

Esse fluxograma deve ser utilizado quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite C” ou “diagnóstico de HCV”, ou mesmo “sorologia de hepatite”. Este fluxograma deve ser usado juntamente com as orientações para investigação da infecção pelo HAV e os Fluxogramas 2 ou 3 em caso de suspeita de infecção pelos vírus causadores de hepatite.

Amostras reagentes no primeiro teste indicam contato com o HCV, salvo em casos de falso-positivos. Uma discordância entre o primeiro e o segundo teste pode se dar em virtude de uma resolução natural da doença.

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com resultado não reagente no imunoenensaio para detectar o anti-HCV será definida como: “**Amostra não reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)**”. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HCV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste**”.

A amostra com resultado reagente no imunoenensaio para detectar o anti-HCV será definida como: “**Amostra reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)**”. A amostra com carga viral indetectável deverá ser liberada como “**HCV-RNA não detectado na amostra**”. O laudo deverá ser emitido com a seguinte ressalva: “**Repetir o teste molecular após três e seis meses para confirmação do diagnóstico.**”

A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como “**Amostra com HCV-RNA detectável**”. O laudo com resultado reagente para o anti-HCV e com carga viral detectável deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**A presença do anti-HCV e do HCV-RNA é indicativa de infecção ativa pelo HCV**”.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, incluindo valores de cut-off, carga viral e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”
- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Desdobramentos do fluxograma

Ministério da Saúde

O Fluxograma 5 é capaz de detectar a infecção crônica pelo HCV. No caso de confirmação diagnóstica, caberá ao médico definir o encaminhamento do paciente conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções.

RASCUNHO

Considerações para o uso do fluxograma

- Esse fluxograma, por detectar anticorpos totais contra o vírus, não é indicado para indivíduos menores de 18 meses.
- Esse fluxograma pode ser utilizado no diagnóstico em gestantes.
- O mesmo fluxograma não será capaz de identificar indivíduos infectados no período de janela imunológica ou imunossuprimidos.

10.10. Orientações para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em indivíduos menores de 18 meses

A transmissão vertical, apesar de ser um evento raro, é a forma mais comum de infecção pelo HCV em recém-nascidos. Considera-se que a infecção durante o parto seria a forma mais comum, no entanto a transmissão intrauterina também é possível (GOLDBERG; CHOPRA; O'DONOVAN, 2014; MACK et al., 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Os principais fatores de risco associados a transmissão vertical do HCV são a viremia durante a gravidez ou no momento do parto, coinfeção HCV/HIV, e infecção de células mononucleadas periféricas do sangue (Peripheral Blood Mononuclear Cell – PBMC). Mães com carga viral suprimida tem chances mínimas de transmissão (GOLDBERG; CHOPRA; O'DONOVAN, 2014).

A infecção em recém-nascidos normalmente tem curso assintomático, e boa parte dos infectados apresentam níveis apenas levemente elevados de aminotransferases. Por isso, é indicado que todos aqueles nascidos de mães sabidamente infectadas pelo HCV sejam testados. Normalmente a triagem para a infecção pelo HCV é feita pela detecção do anticorpo contra o vírus (anti-HCV), no entanto, anticorpos da classe IgG atravessam a barreira placentária, o que pode levar a resultados reagentes em crianças que não necessariamente estejam infectadas. (GOLDBERG; CHOPRA; O'DONOVAN, 2014; MACK et al., 2012). Por isso, a recomendação é de que o diagnóstico da infecção pelo HCV em indivíduos menores de 18 meses seja através de teste molecular. A detecção do HCV-RNA em duas testagens diferentes confirma a infecção. É recomendado que o primeiro teste seja a partir dos três meses de idade, com um intervalo de seis a doze meses para a segunda testagem. Após os 18 meses recomenda-se que seja feito o teste para a detecção do anti-HCV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Indicação de uso

Estas orientações devem ser utilizadas quando houver solicitação para “sorologia da hepatite C”, “diagnóstico de HCV” ou termos afins, em indivíduos menores de 18 meses nascidos de mães

Ministério da Saúde

sabidamente infectadas pelo HCV.

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações presentes na Resolução RDC nº 302/Anvisa, de 13 de outubro de 2005, suas alterações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

A amostra com carga viral detectável deverá ser liberada como “**Amostra com HCV-RNA detectável**”. O laudo também deverá conter a seguinte ressalva: “**A detecção do HCV-RNA é indicativa de infecção pelo vírus da hepatite C.**”

A amostra com carga viral indetectável deverá ser liberada como “**HCV-RNA não detectado na amostra**”. O laudo deverá ser liberado com a seguinte ressalva: “**Em caso de suspeita de infecção pelo HCV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra para a realização de um novo teste**”.

Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, o cut-off, a carga viral e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações deverão ser emitidos os seguintes avisos:

- “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 12 meses até 5 anos de idade (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos CRIE, sendo indicada para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”
- “A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança (<http://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS) para todas as pessoas de até 49 anos e para as situações previstas no [Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais](#).”

Considerações no diagnóstico

- Esse fluxograma é indicado apenas para indivíduos menores de 18 meses nascidos de mães sabidamente portadoras do HCV. O diagnóstico infantil também pode ser realizado utilizando um imunoensaio HCV/Ag, capaz de detectar e quantificar antígenos virais do HCV.
- Um resultado indetectável para HCV-RNA no primeiro teste deverá ser confirmado com a repetição do teste de quantificação de carga viral após três e seis meses da coleta da primeira amostra.

Ministério da Saúde

- A documentação da soroconversão da criança deve ser feita com a realização de sorologia anti-HCV após os 18 meses de idade da criança.

11. O vírus da hepatite D (HDV)

A hepatite D é causada pelo vírus da hepatite D (HDV, anteriormente conhecido como agente Delta), podendo apresentar-se como infecção assintomática, sintomática ou como formas graves. O HDV é um vírus defectivo, satélite do HBV, que precisa do HBsAg para realizar sua infecção. A infecção delta crônica é a principal causa de cirrose hepática em crianças e adultos jovens em áreas endêmicas na Itália, na Inglaterra e na região amazônica do Brasil. Devido à sua dependência funcional em relação ao HBV, o vírus delta tem mecanismos de transmissão idênticos aos do HBV. Os portadores crônicos inativos do vírus B são reservatórios importantes para a disseminação do vírus da hepatite delta em áreas de alta endemicidade de infecção pelo HBV.

11.1. Partícula viral

O HDV é o único membro da família Deltaviridae, gênero Deltavirus, sendo um vírus considerado similar aos viroides, vírus de RNA que infectam plantas. O vírion é composto por uma partícula esférica de, aproximadamente, 36nm de diâmetro, que apresenta, em sua porção mais externa, um envelope bilipídico contendo as três formas do HBsAg, do qual o HDV depende para conseguir infectar novas células (Figura 21). O nucleocapsídeo é composto por uma molécula de RNA circular de fita simples (em formato de “rodo” ou “bastonete”) que contém 1.679 nucleotídeos e, aproximadamente, 200 cópias do antígeno do vírus da hepatite D (HDV-Ag) por genoma. A única proteína codificada pelo genoma viral é o HDV-Ag. A estrutura do genoma viral, bem como sua composição nucleotídica, permite relacionar o HDV com os viroides vegetais. O RNA viral é uma ribozima, ou seja, uma molécula de ácido nucleico com capacidade catalítica (GHAMARI et al., 2013; HUGHES; WEDEMEYER; HARRISON, 2011).

11.2. Variabilidade genética

Foram identificados, até o momento, oito genótipos do HDV, denominados por números (de 1 a 8), os quais possuem divergências de até 16% entre as sequências nucleotídicas dentro do mesmo genótipo e de 20% a 40% entre os diferentes genótipos. O genótipo 1 é o mais presente no mundo, e existem evidências de que pode haver subtipos dentro desse genótipo. O genótipo 2 foi, originalmente, identificado no Japão, sendo encontrado, predominantemente, em Taiwan. Esse genótipo está associado a uma doença menos agressiva do que a decorrente do genótipo 1. Os outros genótipos, em especial o genótipo 3, foram identificados em surtos ocorridos em diferentes locais do mundo, principalmente nos continentes americano e africano (ABBAS; AFZAL, 2013; HADZIYANNIS, 1997).

11.3. Ciclo replicativo

Ministério da Saúde

O vírion se liga ao hepatócito por interação entre o L-HBsAg e um receptor de membrana ainda não identificado; o material genético viral é então desnudado no citoplasma da célula. A ribonucleoproteína viral é direcionada ao núcleo, onde é transcrita na forma de RNA antigenômico, que é o molde para a replicação de novas transcrições do RNA circular viral. Os RNA mensageiros produzidos são transportados ao retículo endoplasmático, onde são traduzidos sob a forma de novas moléculas do HDV-Ag, as quais retornam ao núcleo e se associam às novas transcrições do RNA viral para formar novos complexos ribonucleoproteicos. Os complexos são exportados para o citoplasma e se associam às proteínas de envelope do HBV presentes no complexo golgiense, formando novas partículas virais, que são exocitadas pela via trans-Golgi. A Figura 17 mostra a representação esquemática da partícula viral do HDV e resume o ciclo replicativo viral (HUGHES; WEDEMEYER; HARRISON, 2011).

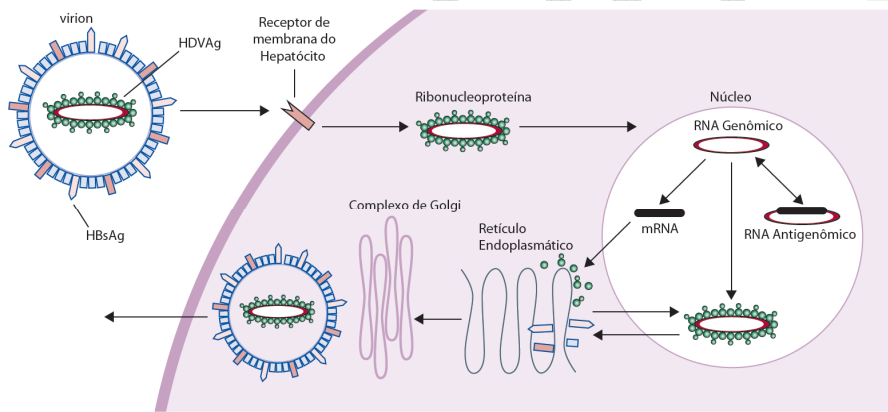


Figura 18. Ciclo replicativo do vírus da hepatite D (HDV). Fonte: Adaptado de HUGHES; WEDEMEYER; HARRISON, 2011.

11.4. História natural da doença

A infecção pelo HDV é dependente de uma infecção pelo HBV associada. A evolução da doença está associada ao contato inicial com os vírus. Caso a infecção com os vírus seja simultânea, é denominada coinfeção. Caso uma pessoa, cronicamente infectada com o HBV, seja, posteriormente, infectada com o HDV, ocorre o fenômeno da superinfecção (ALVARADO-MORA et al., 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZATION, 2001).

O resultado da coinfeção é um estado agudo de hepatite B e D. O tempo de incubação é dependente do título do inóculo inicial e, normalmente, a coinfeção é um estado autolimitado. Menos de 5% das pessoas coinfectadas desenvolvem a forma crônica da doença. Os sintomas surgem entre três a sete dias após a infecção e incluem fadiga, anorexia, náuseas e icterícia. Os níveis de transaminases sofrem alteração durante esse período. Nos pacientes que não desenvolvem a forma crônica, os sintomas clínicos desaparecem após esse intervalo de tempo.

Ministério da Saúde

A superinfecção causa um quadro de hepatite aguda grave, com um período de incubação curto, que leva à cronificação da hepatite D em 80% dos casos. A superinfecção é associada a casos de hepatite fulminante e a hepatite crônica severa, frequentemente evoluindo para cirrose hepática. A hepatite D crônica, normalmente, inicia-se com um quadro clínico semelhante ao da infecção aguda. Os sintomas clínicos são mais leves que na doença aguda, enquanto os níveis de transaminases sofrem elevação. Na hepatite D crônica, os marcadores do HBV podem ser inibidos. A evolução para cirrose costuma ocorrer em um período de dois anos após a infecção e, aproximadamente, 70% dos pacientes crônicos desenvolvem essa condição. A mortalidade nas infecções pelo HDV varia entre 2% a 20%, cerca de dez vezes maior que na hepatite B isoladamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZATION, 2001).

11.5. Resposta imune

A resposta imune durante a infecção pelo vírus da hepatite D ainda não foi totalmente compreendida. A patogenia é mediada pelo sistema imune, o qual é responsável pelos efeitos citotóxicos no fígado do infectado. O HDV-Ag é capaz de estimular uma resposta humoral IgM e IgG. Estudos em chimpanzés demonstram que a infecção resolvida pelo HDV é capaz de conferir proteção contra uma reinfecção precoce. O escape imunológico do vírus se dá em virtude de sua grande variabilidade genética (SMEDILE et al., 2013).

11.6. Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite D pode ser realizado tanto pela detecção de anticorpos anti-HDV quanto pela pesquisa de marcadores diretos, como o antígeno do HDV, e pela detecção do genoma viral circulante (CIANCIO; RIZZETTO, 2014; SMEDILE et al., 2013).

A hepatite D deve ser investigada em indivíduos que apresentem resultados reagentes em imunoenaios para o HBsAg e que residem ou estiveram em áreas endêmicas para esse agravo.

12. O vírus da hepatite E (HEV)

O HEV é um vírus de transmissão fecal-oral. Essa via de transmissão favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento, nos quais a contaminação dos reservatórios de água mantém a cadeia de transmissão da doença. A transmissão interpessoal não é comum. Em alguns casos, os fatores de risco não puderam ser identificados. A doença é autolimitada e pode apresentar formas clínicas graves, principalmente em gestantes. Essa forma de hepatite viral é mais comum em países na Ásia e África, principalmente na Índia (SAÚDE, 2009).

12.1. Partícula viral

O HEV pertence ao gênero Hepevirus, família Hepeviridae (ICTV, 2014). O HEV é um vírus pequeno, não envelopado, com capsídeo icosaédrico de, aproximadamente, 27-34nm de diâmetro (Figura 23) (MIRAZO et al., 2014; ROBERTO FOCCACIA, 2007).

Ministério da Saúde

O genoma é formado por uma fita simples de RNA positiva, com cerca de 7.200 nucleotídeos, que apresenta três fases de leitura aberta (ORFs) descontínuas e parcialmente sobrepostas (Figura 24). 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 RNA helicase, uma RNA polimerase dependente do RNA (RpRd), uma metiltransferase, uma cisteína protease e uma guanilil protease. A ORF2 codifica as proteínas do capsídeo viral (pORF2) e contém epitópos 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 um âncora à qual a pORF2 e o RNA podem se ligar para iniciar o processo de estruturação do nucleocapsídeo viral (PARVEZ, 2013).

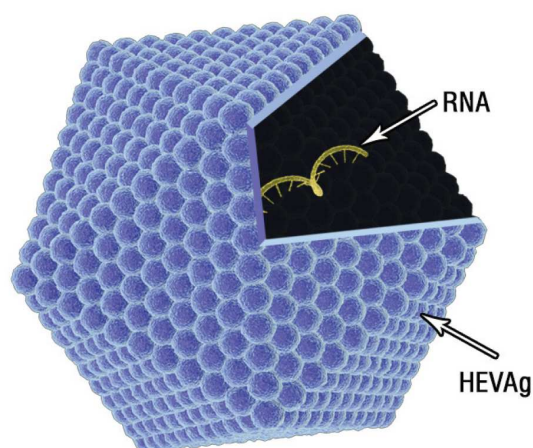


Figura 19. Representação esquemática da estrutura da partícula do vírus da hepatite E (HEV). Fonte: Brasil, 2009

12.2. Variabilidade genética

De acordo com análises filogenéticas de genomas completos e sequências parciais englobando as regiões ORF1 e ORF2, o HEV pode ser classificado em um único sorotipo, o qual, por sua vez, pode ser dividido em quatro genótipos principais. Os genótipos 1 e 2 podem ainda ser subclassificados em subtipos, de acordo com cinco reconstruções filogenéticas: 5' ORF1, 3' ORF1, 5' ORF2, 3' ORF2 e genoma completo. O genótipo 1 pode ser dividido em cinco subtipos (1a-e); o genótipo 2, em dois subtipos (2a-b); o genótipo 3, em 10 subtipos (3a-j) e o genótipo 4, em sete subtipos (4a-g) (GONÇALES, 2013; MIRAZO et al., 2014; PARVEZ, 2013).

A infecção pelos genótipos 1 e 2 do HEV é considerada uma antroponose, que são doenças em que o ser humano é o único reservatório, suscetível e hospedeiro. Já a infecção pelo genótipo 3 é uma enzoonose, doença infecciosa de animais de uma área específica ou constantemente presente nesta; e a infecção pelo genótipo 4 é uma zoonose, doença que pode ser transmitida aos seres humanos pelos

Ministério da Saúde

animais (GONÇALES, 2013; PARVEZ, 2013).

O genótipo 1 é encontrado na Ásia e no norte da África e está associado, nessas regiões, a surtos com grande contaminação do suprimento de água. Pequenos surtos de HEV também foram relatados em Cuba e casos esporádicos foram descritos na Venezuela e no Uruguai. O genótipo 2 foi caracterizado em uma única cepa isolada de fezes coletadas durante um surto de hepatite Não-A e Não-B no México, em 1986, e na África. O genótipo 3 apresenta alta prevalência em rebanhos suínos dos Estados Unidos, Canadá, México, Europa, Nova Zelândia, Coreia do Sul, Japão e Tailândia. O HEV pode ser a causa de casos raros e esporádicos de hepatite aguda por ingestão de alimentos de origem animal. Acredita-se que os suínos devam ser o reservatório natural do vírus ou que humanos e suínos compartilhem outro reservatório comum. O genótipo 4 é encontrado na China, Japão, Índia, Indonésia e Vietnã, sendo identificados em humanos, suínos e outros animais. Nessas regiões, casos esporádicos de hepatite E podem estar associados à contaminação de alimentos de origem animal, mas sua presença em surtos por contaminação de suprimento água ainda permanece desconhecida. Esse genótipo também já foi identificado em alguns países da Europa Central (figura 19) (GONÇALES, 2013; MIRAZO et al., 2014; PARVEZ, 2013).

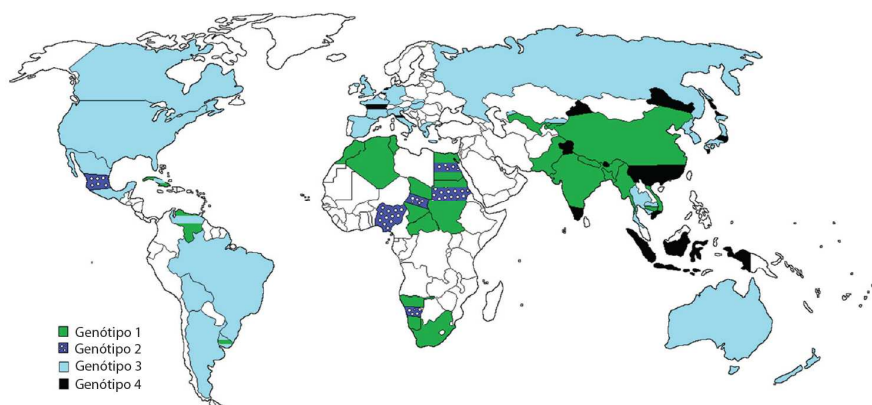


Figura 20. Distribuição geográfica dos principais genótipos do vírus da hepatite E (HEV). Fonte: Adaptado de Mirazo et al, 2014.

12.3. Ciclo replicativo

No citoplasma celular, o RNA genômico de fita positiva é traduzido para produzir as proteínas não estruturais codificadas pela ORF1. O RNA complementar ao RNA genômico é, então, transcrito em RNA genômico e RNA subgenômico. Acredita-se que o RNA subgenômico seja responsável pela síntese das proteínas estruturais virais codificadas pelas ORF2 e ORF3. Essas proteínas podem encapsular o RNA genômico, resultando em uma partícula viral progenitora. Não está ainda bem definido o modo como a partícula viral deixa a célula infectada (figura 20) (CAO; MENG, 2012; GONÇALES, 2013).

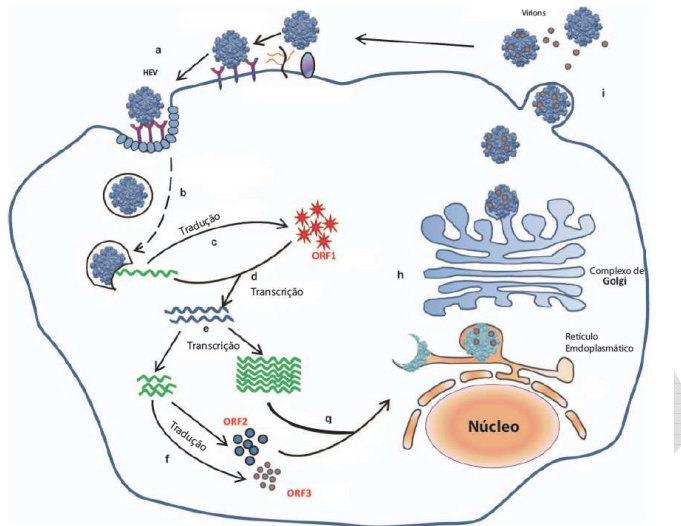


Figura 21. Ciclo replicativo do vírus da hepatite E (HEV). Adaptado de Cao; Meng, 2012.

O HEV é um importante agente causador de surtos epidêmicos, ocorrendo, principalmente, em áreas tropicais e subtropicais. As principais vias de transmissão são: reservatórios de água potável contaminada (transmissão fecal-oral); ingestão de carne crua ou mal cozida de animais selvagens, como javalis e cervos, e animais domésticos, como porcos e galinhas (transmissão de alimentos-zoonótica); pelo sangue (transmissão parenteral) e da mãe para o filho (transmissão vertical perinatal).

A maioria dos casos de hepatite E aguda é silenciosa e se resolve rapidamente. O quadro sintomático aparece em, aproximadamente, 20% dos indivíduos infectados e é observado, principalmente, em jovens e adultos, 14 a 40 anos. Além do quadro icterico característico de doença, são relatados, frequentemente, colúria, prurido e sintomas gastrointestinais, como dor epigástrica, náuseas, vômitos e hipocolia fecal. Metade dos pacientes infectados relata manifestação de febre e dois terços apresentam artralgias. Além disso, 85% dos indivíduos que desenvolvem quadro icterico apresentam hepatomegalia. A forma crônica da infecção pelo HEV é rara, apenas tendo sido reportada em indivíduos imunossuprimidos. Após a entrada do HEV no hospedeiro, habitualmente por via oral por meio da ingestão de água e alimentos contaminados, ele atinge o fígado e se replica no citoplasma dos hepatócitos (GONÇALES, 2013).

A detecção da imunoglobulina da classe IgM anti-HEV ocorre no período inicial da fase aguda de infecção, nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas, podendo persistir até cinco meses (KHUDYAKOV; KAMILI, 2011). A imunoglobulina da classe IgG anti-HEV surge imediatamente após o aparecimento da IgM e persiste por períodos mais longos. A literatura demonstra que menos de 50% dos indivíduos infectados conseguem manter níveis detectáveis de IgG por longos períodos,

Ministério da Saúde

ao contrário do IgG anti-HAV, que pode persistir indefinidamente. O IgG anti-HEV detectável após 30 anos é raro (KHUDYAKOV; KAMILI, 2011; KHUROO, 2011).

Os anticorpos neutralizantes representam o principal mecanismo de proteção contra o vírus e são, normalmente, direcionados contra proteínas do capsídeo viral, em especial da região codificada pelo ORF2. A proteína ORF2 tem elevada imunogenicidade. Os anticorpos produzidos contra os antígenos dessa proteína são duradouros e utilizados na produção de vacinas. A vacinação está indicada para indivíduos suscetíveis, inclusive aqueles com infecção anterior que apresentem ausência de manutenção de anticorpos IgG, pois a reinfecção pode ocorrer. Cabe ressaltar que a vacina nesse momento ainda não é recomendada pela OMS, e tem seu uso restrito à China (KHUDYAKOV; KAMILI, 2011; ZHANG et al., 2012).

12.4. Diagnóstico

O imunoensaio é o método laboratorial mais utilizado no diagnóstico de HEV. Os antígenos-alvo para o imunoensaio são as proteínas recombinantes, peptídeos sintéticos que correspondem aos epítomos imunodominantes das proteínas estruturais (ORF2 e ORF3). Entretanto, é importante considerar o fato de que a heterogeneidade genética expressa em relação aos aminoácidos das proteínas da ORF3 é maior que a da ORF2; os anticorpos derivados das proteínas da ORF3 têm uma vida média menor do que aqueles derivados da ORF2; e as proteínas derivadas da ORF 2 estimulam anticorpos neutralizantes, enquanto as proteínas derivadas da ORF3 não os estimulam. Dessa forma, as proteínas derivadas da ORF2 são suficientes para a produção de ensaios sensíveis e específicos para a detecção do HEV (ECHEVARRÍA, 2014; GONÇALES, 2013).

O teste para a pesquisa de anticorpos IgM anti-HEV pode ser usado para o diagnóstico da infecção recente pelo HEV. Anticorpos IgG anti-HEV são encontrados desde o início da infecção, com pico entre 30 e 40 dias após a fase aguda da doença, e podem persistir por até 14 anos (GONÇALES, 2013; MIRAZO et al., 2014).

A detecção da viremia em amostras de fezes por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) tem auxiliado no diagnóstico dos casos agudos de hepatite E (MIRAZO et al., 2014). O HEV pode ser detectado nas fezes, aproximadamente, uma semana antes do início dos sintomas da doença e costuma persistir por mais duas semanas, podendo, em alguns casos, ser detectado em até 52 dias após o início da infecção. No soro, o RNA viral pode ser detectado, na maioria dos pacientes, duas semanas após o início da doença; em alguns casos, a reatividade chega a se prolongar por 4 a 16 semanas.

A suspeita diagnóstica de HEV em áreas não endêmicas deve basear-se na exclusão dos agentes das hepatites A, B e C, além dos vírus Epstein-Barr e citomegalovírus. Histórico de viagem, procedência de regiões endêmicas para o HEV e ocorrência de epidemias que têm como fonte de contágio os reservatórios de água devem ser interpretados como indícios importantes de aquisição de

infecção por HEV (GONÇALES, 2013).

A Figura 27 mostra a dinâmica dos principais marcadores utilizados no diagnóstico da infecção pelo HEV.

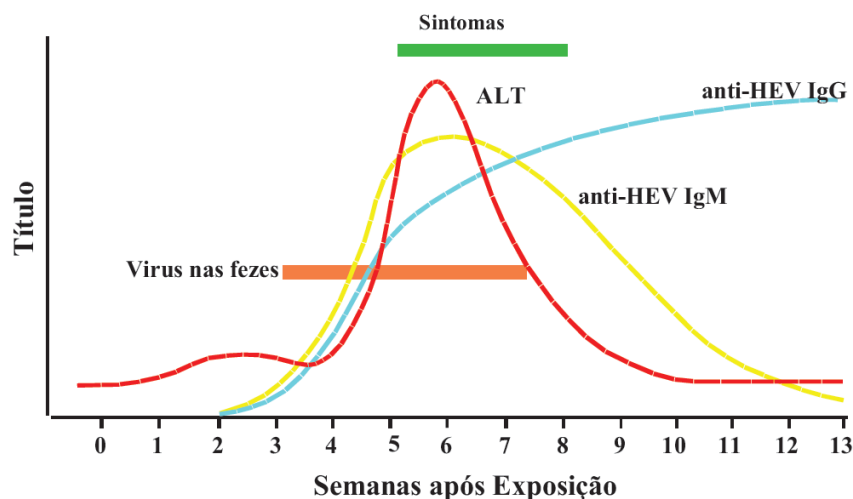


Figura 22. Dinâmica dos principais marcadores utilizados no diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV).
Fonte: Gonçalves, 2013.

9 Sistematização do diagnóstico das hepatites virais conforme requisição

Tabela 6. Sistematização do diagnóstico das hepatites virais conforme requisição.

Requisição	Conduta
“Sorologia de hepatite” (sem explicitar quais os marcadores a serem pesquisados).	Realizar diagnóstico das hepatites A, B e C.
“Sorologia (ou diagnóstico) de HAV.”	Realizar diagnóstico da hepatite A.
“Sorologia (ou diagnóstico) de HBV.”	Realizar diagnóstico da hepatite B (fluxogramas 2 ou 3)
“Sorologia (ou diagnóstico) de hepatite B oculta”	Seguir as orientações para o diagnóstico de IOB.
“Sorologia (ou diagnóstico) de hepatite B em menores de 18 meses”	Realizar fluxograma 2.
“Sorologia (ou diagnóstico) de HCV.”	Realizar diagnóstico da hepatite C (fluxograma 5)

Ministério da Saúde

“Sorologia (ou diagnóstico) de hepatite C em menores de 18 meses”	Seguir as orientações para o diagnóstico da infecção pelo HCV em menores de 18 meses.
---	---

Fonte: Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

10 Situações especiais no diagnóstico das hepatites

Tabela 7. Situações especiais no diagnóstico das hepatites virais.

Agravo	Justificativa da requisição	Conduta
Hepatite C	Suspeita de hepatite C aguda	Realizar teste molecular*
Hepatite D	Suspeita de hepatite D (ou Delta)	Realizar pesquisa de anticorpos anti-delta
Hepatite E	Suspeita de hepatite E	Realizar pesquisa de anticorpos anti-HEV ou encaminhar para laboratório de referência em hepatites virais*

* O diagnóstico somente será confirmado após soroconversão para anti-HCV, a qual irá depender da janela imunológica (período de até 90 dias). Fonte: Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais/SVS/MS.

Em caso de suspeita de infecção pelo HEV, a unidade solicitante deverá entrar em contato com o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais pelo e-mail clab@ aids.gov.br para a definição da data da coleta da amostra e o procedimento de preenchimento da ficha de solicitação, na qual deverá ser confirmada a exclusão de outros agentes infecciosos (citados no item 12.4).

11 Tecnovigilância

A Tecnovigilância, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), do Ministério da Saúde, tem por objetivo monitorar e, quando apropriado, verificar a segurança sanitária e o desempenho de produtos para saúde na etapa pós-comercialização (equipamentos, materiais, artigos médico-hospitalares, implantes e produtos para diagnóstico de uso in-vitro), com vistas a identificar eventos e desvios da qualidade que produzem ou, potencialmente, podem produzir resultados inesperados ou indesejáveis, afetando a segurança do paciente. Consiste em um sistema de vigilância de eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) em relação a esses produtos e recomenda a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população. Considera-se EA o evento que causou dano à saúde de um indivíduo. Se, até o momento da notificação, o problema observado

Ministério da Saúde

no produto ainda não tiver acarretado nenhum dano à saúde, este deverá ser notificado como QT.

Outro objetivo importante da Tecnovigilância é a coordenação nacional dessas atividades de monitoramento. As diversas competências dessa área da Anvisa estão descritas na Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, atualizada pela Portaria nº 406, de 14 de outubro de 2005.

Os EA e as QT de produtos para a saúde, na fase de pós-comercialização, podem ser notificados à Tecnovigilância/Anvisa/Ministério da Saúde pelo Notivisa. Trata-se de um sistema informatizado em plataforma web, previsto pela Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009, do Ministério da Saúde.

Podem utilizar o Notivisa os profissionais de serviços de saúde; a Anvisa; as Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais; as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde; Laboratórios de Saúde Pública; Universidades/ Centros de Pesquisa; profissionais que atuam em drogarias, farmácias e em empresas detentoras de registro de produtos sob vigilância sanitária (fabricantes, importadores e distribuidores) e os profissionais de saúde liberais. Para acessar o sistema, é preciso se cadastrar de acordo com a categoria do notificante. Por exemplo, profissional liberal deve se cadastrar como profissional de saúde, mas se for um profissional vinculado a alguma instituição/empresa, deve providenciar cadastro institucional. Os cidadãos poderão notificar EA e QT por meio dos formulários próprios de notificação.

O sistema Tecnovigilância da Anvisa está disponível em:

- <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>

E a notificação avulsa em:

- <http://www.anvisa.gov.br/sistec/notificacaoavulsa/notificacaoavulsa1.asp>.

12 Referências

- ABBAS, Z.; AFZAL, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. **World journal of hepatology**, v. 5, n. 12, p. 666–75, 27 dez. 2013.
- ALVARADO-MORA, M. V. et al. An update on HDV: Virology, pathogenesis and treatment. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 3 PARTB, p. 541–548, 2013.
- ARAUJO, N. M. et al. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. **Archives of virology**, v. 149, n. 7, p. 1383–95, jul. 2004.
- ASHFAQ, U. A et al. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. **Virology journal**, v. 8, n. 1, p. 161, jan. 2011.
- ASPINALL, E. J. et al. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. **Occupational medicine (Oxford, England)**, v. 61, n. 8, p. 531–40, dez. 2011.
- BARON, J. L. et al. Activation of a Nonclassical NKT Cell Subset in a Transgenic Mouse Model of Hepatitis B Virus Infection. **Immunity**, v. 16, n. 4, p. 583–594, 4 abr. 2002.
- BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F.-L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of hepatology**, v. 53, n. 3, p. 583–585, set. 2010.
- BARTOSCH, B. et al. Cell Entry of Hepatitis C Virus Requires a Set of Co-receptors that Include the CD81 Tetraspanin and the SR-B1 Scavenger Receptor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 43, p. 41624–41630, out. 2003.
- BELD, M. et al. Performance of the New Bayer VERSANT HCV RNA 3.0 Assay for Quantitation of Hepatitis C Virus RNA in Plasma and Serum: Conversion to International Units and Comparison with the Roche COBAS Amplicor HCV Monitor, Version 2.0, Assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 3, p. 788–793, 1 mar. 2002.
- BLANCHARD, E. et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. **Journal of virology**, v. 80, n. 14, p. 6964–72, jul. 2006.
- BRASIL. **Telelab - Diagnóstico e Monitoramento**. Disponível em: <<http://telelab.aids.gov.br/>>. Acesso em: 6 abr. 2015.
- BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CALIENDO, A. M. et al. Multilaboratory evaluation of real-time PCR tests for hepatitis B virus DNA quantification. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 8, p. 2854–8, ago. 2011.
- CAO, D.; MENG, X.-J. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. **Emerging Microbes & Infections**, v. 1, n. 8, p. e17, 22 ago. 2012.
- CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J.-M. Virology of hepatitis C virus infection. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, v. 26, n. 4, p. 381–389, 2012.
- CHEVALIEZ, S.; RODRIGUEZ, C.; PAWLOTSKY, J.-M. New Virology Tools for Management of Chronic Hepatitis B and C. **Gastroenterology**, v. 142, n. 6, p. 1303–1313.e1, maio 2012.
- CIANCIO, A.; RIZZETTO, M. Chronic hepatitis D at a standstill: where do we go from here? **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 1, p. 68–71, 10 jan. 2014.
- CUTHBERT, J. A. Hepatitis A: old and new. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 1, p. 38–58, jan. 2001.
- DA CONCEIÇÃO, O. J. G.; SICILIANO, R. F.; FOCACCIA, R. Hepatite A: Patogenia. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. ed. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 245–247.
- DA ROSA, L. et al. Diagnostic Performance of Two Point-of-Care Tests for Anti-HCV Detection. **Hepatitis monthly**, v. 13, n. 9, p. e12274, jan. 2013.
- DDAHV/SVS; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- DOMINGO, E.; PARRISH, C. R.; HOLLAND, J. J. **Origin and Evolution of Viruses**. [s.l.] Elsevier Science, 2008.
- DREXLER, J. F. et al. Performance of the novel Qiagen artus QS-RGQ viral load assays compared to that of the Abbott RealTime system with genetically diversified HIV and hepatitis C Virus plasma specimens. **Journal of clinical microbiology**, v. 50, n. 6, p. 2114–2117, jun. 2012.
- DUSTIN, L. B.; RICE, C. M. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. **Annual review of immunology**, v. 25, p. 71–99, jan. 2007.
- ECHEVARRÍA, J.-M. Light and Darkness: Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among the General Population. **Scientifica**, v. 2014, p. 481016, jan. 2014.
- EVANS, M.; HAHN, T. VON; TSCHERNE, D. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. **Nature**, v. 446, n. 7137, p. 801–5, abr. 2007.
- FERREIRA, R. C. et al. Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. **Journal of medical virology**, v. 81, n. 4, p. 602–9, abr. 2009.
- FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields' Virology**. 5th. ed. [s.l.] Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- FRANCISCUS, A.; HIGHLEYMAN, L. HCV Viral Load Tests. **HCSP Fact Sheet**, p. 1–3, 2014.
- GASPAR, A. M. C.; VITRAL, C. LA.; DE OLIVEIRA, J. M. Biologia Molecular do Vírus da Hepatite A. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. ed. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p.

- 249–255.
- GERLICH, W. H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. **Virology journal**, v. 10, n. 1, p. 239, jan. 2013.
- GHAMARI, S. et al. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients with unusual clinical pictures. **Hepatitis monthly**, v. 13, n. 8, p. e6731, 2013.
- GOLDBERG, E.; CHOPRA, S.; O'DONOVAN, D. J. **Vertical transmission of hepatitis C virus Up To Date** Waltham, MA Post TW, , 2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/vertical-transmission-of-hepatitis-c-virus?source=search_result&search=vertical+transmission+of+hepatitis+b+virus&selectedTitle=12%7E150>. Acesso em: 4 abr. 2016
- GONÇALES, N. S. L. Vírus da Hepatite E: Virologia Molecular, Quadro Clínico, Diagnóstico, Transmissão e Prevenção. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. ed. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 973–985.
- GONÇALVES JUNIOR, F. L. Hepatite por Vírus B: História Natural da Infecção. In: **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3º. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 327–339.
- GUIDOTTI, L. G. et al. Intracellular Inactivation of the Hepatitis B Virus by Cytotoxic T Lymphocytes. **Immunity**, v. 4, n. 1, p. 25–36, 1 jan. 1996.
- GUIDOTTI, L. G. et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. **Science (New York, N.Y.)**, v. 284, n. 5415, p. 825–9, 30 abr. 1999.
- GÜNTHER, S. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants. **Journal of Clinical Virology**, v. 36, p. S3–S11, 5 maio 2006.
- HADZIYANNIS, S. J. Review: hepatitis delta. **Journal of gastroenterology and ...**, n. November 1996, p. 289–298, 1997.
- HUGHES, S. A.; WEDEMEYER, H.; HARRISON, P. M. Hepatitis delta virus. **The Lancet**, v. 378, n. 9785, p. 73–85, 2 jul. 2011.
- ISMAIL, A. M. et al. Performance characteristics and comparison of Abbott and artus real-time systems for hepatitis B virus DNA quantification. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 9, p. 3215–21, set. 2011.
- JACKA, B. et al. Sequencing of the Hepatitis C Virus: A Systematic Review. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e67073, 27 jan. 2013.
- JONAS, M. M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. **Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 29 Suppl 1, p. 133–9, jan. 2009.
- KAKIMI, K. et al. Cutting Edge: Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by Activated NK T Cells Does Not Require Inflammatory Cell Recruitment to the Liver. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 12, p. 6701–6705, 15 dez. 2001.
- KAWATANI, T. et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. **European Journal of Haematology**, v. 67, n. 1, p. 45–50, jul. 2001.
- KHUDYAKOV, Y.; KAMILI, S. **Serological diagnostics of hepatitis E virus infection** *Virus Research*, out. 2011.
- KHURROO, M. S. **Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane** *Virus Research*, out. 2011.
- KIM, C. W.; CHANG, K.-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. **Clinical and molecular hepatology**, v. 19, n. 1, p. 17–25, mar. 2013.
- KOUTSOUDAKIS, G. et al. Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses. **Journal of virology**, v. 80, n. 11, p. 5308–5320, jun. 2006.
- LAU, G. K. K. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 99, n. 7, p. 2324–2330, 1 abr. 2002.
- LEE, J. M.; AHN, S. H. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 17, n. 3, p. 283–9, 21 jan. 2011.
- LEMON, S. M. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. **Clinical chemistry**, v. 43, n. 8 Pt 2, p. 1494–9, ago. 1997.
- LIANG, T. J. Hepatitis B: the virus and disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 49, n. 5 Suppl, p. S13–21, maio 2009.
- LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nature reviews. Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 688–700, 10 set. 2013.
- LUPBERGER, J. et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. **Nature medicine**, v. 17, n. 5, p. 589–595, maio 2011.
- MACK, C. L. et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 54, n. 6, p. 838–55, jun. 2012.
- MARUYAMA, T. et al. The serology of chronic hepatitis B infection revisited. **The Journal of clinical investigation**, v. 91, n. 6, p. 2586–95, jun. 1993.
- MATHENY, S. C.; KINGERY, J. E. Hepatitis A. **American family physician**, v. 86, n. 11, p. 1022–1027, dez. 2012.
- MATHEW, B. C.; BIJU, R. S.; THAPALIA, N. An overview of electrochemiluminescent (ECL) technology in laboratory investigations. **Kathmandu University medical journal (KUMJ)**, v. 3, n. 1, p. 91–3, 2005.
- MATOS, M. A. D. DE et al. Occult hepatitis B virus infection among injecting drug users in the Central-West Region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, p. 386–389, maio 2013.

Ministério da Saúde

- MCCLARY, H. et al. Relative Sensitivity of Hepatitis B Virus and Other Hepatotropic Viruses to the Antiviral Effects of Cytokines. **Journal of Virology**, v. 74, n. 5, p. 2255–2264, 1 mar. 2000.
- MEHTA, S. H. et al. Protection against persistence of hepatitis C. **Lancet**, v. 359, n. 9316, p. 1478–83, 27 abr. 2002.
- MELLO, F. C. A. et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. **BMC microbiology**, v. 7, p. 103, 2007.
- MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. Ec 21803, p. n/a–n/a, jul. 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais** Brasília Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-d>>
- MIRAZO, S. et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**, v. 6, p. 45–59, jan. 2014.
- MONAZAHIAN, M. et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. **Journal of medical virology**, v. 57, n. 3, p. 223–229, mar. 1999.
- MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature reviews. Microbiology**, v. 5, n. 6, p. 453–63, jun. 2007.
- NAINAN, O. V et al. **Diagnosis of hepatitis A virus infection: A molecular approach** **Clinical Microbiology Reviews**, jan. 2006.
- NETTO, G. J.; SAAD, R. D.; DYSERT, P. A. Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 16, n. 4, p. 379–383, 2003.
- NGUYEN, M. H.; KEEFFE, E. B. Are hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B and HBeAg-negative chronic hepatitis B distinct diseases? **Clinical infectious diseases**, v. 47, n. 10, p. 1312–4, 15 nov. 2008.
- NGUYEN, T.; LOCARNINI, S. Hepatitis: Monitoring drug therapy for hepatitis B—a global challenge? **Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 10, p. 565–567, 2009.
- OCANA, S. et al. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 17, n. 12, p. 1553–7, 28 mar. 2011.
- PARVEZ, M. K. Chronic hepatitis E infection: risks and controls. **Intervirolgy**, v. 56, n. 4, p. 213–6, jan. 2013.
- PILERI, P. et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. **Science (New York, N.Y.)**, v. 282, n. 5390, p. 938–941, out. 1998.
- PLOSS, A. et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. **Nature**, v. 457, n. 7231, p. 882–886, fev. 2009.
- REHERMANN, B. et al. Hepatitis B virus (HBV) sequence variation of cytotoxic T lymphocyte epitopes is not common in patients with chronic HBV infection. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. 3, p. 1527–34, set. 1995.
- REHERMANN, B. et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. **Nature medicine**, v. 2, n. 10, p. 1104–8, out. 1996.
- REHERMANN, B.; NASCIBENI, M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. **Nature reviews. Immunology**, v. 5, n. 3, p. 215–29, mar. 2005.
- RICE, C. M. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. **Topics in antiviral medicine**, v. 19, n. 3, p. 117–20, 2011.
- ROBERTO FOCCACIA. História Natural, apresentação clínica, complicações. In: **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007. p. 129–138.
- SABLON, E.; SHAPIRO, F. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. **International journal of medical sciences**, v. 2, n. 1, p. 8–16, 2005.
- SAÚDE, M. DA. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- SCALIONI, L. DE P. et al. Performance of rapid hepatitis C virus antibody assays among high- and low-risk populations. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 60, n. 3, p. 200–5, 1 jul. 2014.
- SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nature medicine**, v. 19, n. 7, p. 837–49, jul. 2013.
- SCHEIBLAUER, H. et al. Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes. **Vox sanguinis**, v. 98, n. 3 Pt 2, p. 403–14, abr. 2010.
- SEEGER, C.; MASON, W. S. Hepatitis B Virus Biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 64, n. 1, p. 51–68, 1 mar. 2000.
- SILVA, C. et al. The influence of occult infection with hepatitis B virus on liver histology and response to interferon treatment in chronic hepatitis C patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, p. 431–439, 2004.
- SITNIK, R.; PINHO, J. R. R. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 6, p. 2455–2460, 2004.
- SMEDILE, A. et al. Hepatite Delta: Historia Natural - Transmissão - Imunodiagnostico. In: FOCCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3ª. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 939–955.
- SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria

Ministério da Saúde

- and genotype assignment web resource. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 59, n. 1, p. 318–27, jan. 2014.
- STRAUSS, E. História Natural da Hepatite C - Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da Hepatite C Crônica. In: ROBERTO FOCCACIA (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3º. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 453–470.
- TATEMATSU, K. et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. **Journal of virology**, v. 83, n. 20, p. 10538–47, out. 2009.
- THIMME, R. et al. CD8+ T Cells Mediate Viral Clearance and Disease Pathogenesis during Acute Hepatitis B Virus Infection. **Journal of Virology**, v. 77, n. 1, p. 68–76, 1 jan. 2003.
- TRAN, T. T. H.; TRINH, T. N.; ABE, K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. **Journal of virology**, v. 82, n. 11, p. 5657–63, jun. 2008.
- VILLAR, L. M. et al. Co-circulation of genotypes IA and IB of hepatitis A virus in Northeast Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 7, p. 873–881, 2006.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZATION, W. H. **Hepatitis Delta** World Health Organization, , 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsmcs20011/en/>>
- YOLKEN, R. H.; STOPA, P. J. Enzyme-linked fluorescence assay: ultrasensitive solid-phase assay for detection of human rotavirus. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 10, n. 3, p. 317–321, 1979.
- ZEISEL, M. B. et al. Scavenger receptor class B type I is a key host factor for hepatitis C virus infection required for an entry step closely linked to CD81. **Hepatology**, v. 46, n. 6, p. 1722–1731, dez. 2007.
- ZHANG, J. et al. Hepatitis E virus: Neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. **Reviews in Medical Virology**, v. 22, n. 5, p. 339–349, set. 2012.

Glossário

Ácido nucleico: Macromoléculas formadas por unidades monoméricas denominadas nucleotídeos. São as moléculas onde estão armazenadas as informações genéticas.

Algoritmo: Sequência de procedimentos utilizados para a resolução de problemas.

Aminotransferases: São enzimas essenciais envolvidas no metabolismo. São liberadas na corrente sanguínea quando ocorre dano na membrana dos hepatócitos.

Amplicon: Fragmento de DNA resultante de um evento de replicação ou amplificação, que pode ser natural ou artificial.

Anictérico: Pessoa com pele de aspecto normal, sem presença de icterícia ou sinal de bilirrubina na pele. **Anorexia:** Distúrbio alimentar que provoca perda de peso acima do que é considerado saudável considerando parâmetros como idade e peso.

Anticorpo: É uma proteína (imunoglobulina), produzida por linfócitos B, que se liga especificamente a uma substância reconhecida como estranha pelo organismo.

Antígeno: Qualquer substância ou material que possa estimular a produção de anticorpos em um organismo. **Bilirrubinas:** Pigmentos resultantes da quebra de grupamentos químicos, principalmente provenientes do grupamento heme. Normalmente circulam no plasma sanguíneo, são absorvidas pelas células do fígado e secretadas na biliar. **Cap:** Estrutura típica do mRNA eucariótico, sua função é de proteção contra a degradação do RNA por enzimas celulares e como promotores da ligação do mRNA com os ribossomos.

Carga viral: É a quantificação das partículas virais no plasma (HBV DNA ou HCV RNA). É conhecida também como teste molecular quantitativo.

Cirrose: Doença crônica do fígado que se caracteriza pela presença de fibrose e a formação de nódulos que impedem a circulação sanguínea.

Comunicantes: Contatos intradomiciliares, sexuais ou qualquer um que compartilhe objetos de uso pessoal do portador das hepatites virais (escova de dente, lâmina de barbear e outros objetos de uso pessoal). No caso de pessoas que fazem uso de drogas, estão incluídos aqueles que compartilham quaisquer materiais para o uso (seringas, agulhas, canudos, cachimbos e etc).

Custo-efetivo: É aquele que apresenta o melhor resultado em uma avaliação econômica que considera distintas intervenções de saúde e com seus resultados expressos em unidades monetárias e os efeitos em unidades clínico-epidemiológicas.

Diagnóstico etiológico: Refere-se ao diagnóstico realizado por médico a respeito de uma determinada doença a partir da comprovação de sua causa, seja por meio de método clínico ou por exames laboratoriais.

Área endêmica: Espaço ou região onde existe a ocorrência de um grande número de casos de uma doença de forma contínua.

Epítipo: Também conhecido como determinante antigênico, é a parte de um antígeno que é reconhecida pelo sistema imune.

Espécie química: Termo que se refere às diversas formas com as quais elementos ou substâncias químicas existem na natureza ou em uma reação. Podem ser átomos, íons, moléculas ou radicais.

Ministério da Saúde

Fase de leitura aberta: Sequencia de DNA que pode ser traduzida em proteína após ser reconhecida por ribossomos. **Fluido crevicular gengival:** Líquido encontrado no sulco gengival, contendo proteínas plasmáticas e anticorpos. É obtido pressionando a gengiva acima dos dentes.

Fluido oral: Denominação popular para o fluido crevicular gengival.

Fluxograma: Diagrama que pode ser entendido como uma representação esquemática de um processo.

Fosfatase alcalina: Enzima hepática cujos níveis circulantes podem se elevar, entre outros, nos casos de doença hepática.

latrogênica: Reação adversa por uso de medicamento.

Ictérica: Pessoa com coloração amarelada na pele e mucosas devido ao aumento dos níveis de bilirrubina no sangue.

Imunoensaio: É um método que detecta a presença de um complexo antígeno-anticorpo em uma amostra biológica.

Imunossuprimido/imunodeprimido/imunodeprimido: Os termos se referem aos indivíduos onde ocorre a redução das reações imunitárias no organismo. A origem pode ser o tratamento terapêutico com medicamentos imunossuppressores, a infecção por agentes etiológicos (como o vírus causador da aids, o HIV) ou ainda o tratamento quimioterápico para o câncer.

Infecção Oculta pelo Vírus da Hepatite B (IOB): É a detecção do DNA do HBV no soro ou no tecido hepático de pacientes negativos para o HBsAg.

Interferons: Proteínas da família das citocinas. Estimulam a resposta imune contra patógenos como vírus, bactérias, parasitas e células tumorais.

Janela diagnóstica: É um conceito mais amplo que o de janela imunológica. O período de janela diagnóstica é o tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento ou detecção de um marcador da infecção, seja ele DNA viral, RNA viral, antígeno ou anticorpo. A duração desse período depende do tipo do teste, da sensibilidade do teste e do método utilizado para detectar o marcador.

Janela imunológica: É a duração do período entre uma infecção até a primeira detecção de anticorpos contra o agente infeccioso.

Linfocitose: Aumento do número de linfócitos no sangue.

ORF: Do inglês Open Reading Frame, o mesmo que Fase Aberta de Leitura.

Parênquima: Tecido com a função principal de um determinado órgão.

Populações vulneráveis: Pessoas e grupos mais susceptíveis às infecções e adoecimentos dos que outras, uma vez que dispõem de menos possibilidades de se proteger, se prevenir ou cujo comportamento as expõe a fontes de infecção.

Ribonucleoproteína: Complexo contendo proteínas e ácido ribonucleico (RNA).

Sensibilidade analítica: É a capacidade de um procedimento analítico em gerar um sinal para uma definida mudança de quantidade ou ângulo de inclinação da curva de calibração.

Serviço de Saúde: É o conjunto de instituições prestadoras de serviços de saúde no nível municipal, estadual e federal. Deve-se observar a estrutura do sistema de saúde local para o encaminhamento imediato do paciente ou de sua amostra dos locais de triagem para um laboratório com infraestrutura suficiente para confirmar o diagnóstico.

Tropismo: É a propensão que um vírus possui em infectar determinado tipo de célula. É diretamente relacionado ao reconhecimento de receptores celulares pelas proteínas virais.

Valor preditivo positivo: É a proporção de indivíduos com um resultado positivo em um teste e que apresentam a doença ou condição de interesse. Esse valor, normalmente, é apresentado em porcentagem.

Via parenteral: É a administração de fármacos ou nutrição por meios injetáveis, sejam eles intradérmicos, subcutâneos, intramusculares ou endovenosos.

Ministério da Saúde

Vírião: É a partícula viral completa que está estruturalmente intacta e é infecciosa.

RASCUNHO