

Hepatites virais agudas

Hepatites virais

Prof. Marco Antonio

Hepatites virais agudas

Hepatite viral aguda

- Doença autolimitada, às vezes fatal, caracterizada por resposta necro-inflamatória do fígado
- Tradicionalmente dividida em 2 tipos clínicoepidemiológicos:
 - Hepatite A (hepatite "infecciosa")
 - Hepatite B (hepatite sérica)
- Nos últimos 30 anos vários outros vírus foram descobertos
 - Hoje 5 vírus são reconhecidos como de importância clínica
 - HAV
 - HBV
 - HCV (não-A não-B parenteral clássica)
 - HDV
 - HEV (não-A não-B enteral, epidêmica)
 - Outros vírus, descobertos por amplificação genômica "cega"
 - HGV (GBV-C)
 - TTV
- Outros vírus comuns: EBV, CMV, HSV, VZV, sarampo, rubéola, coxsackie B, adenovírus

Hepatites virais agudas

Hepatite A

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Introdução

- Doença aguda
- Geralmente auto-limitada
- Entericamente transmitida
- Causada por um picornavírus
- Infecção assintomática bastante comum
- Gravidade e duração variada
- Nunca crônica

Hepatites virais agudas

Hepatite A - História

- Epidemias bem documentadas desde o séc XVII na Europa
- 1855 - Bamberger/Virchow: icterícia catarral
- 1950s/1960s - Krugman: definições mais precisas
 - período de incubação
 - período de infectividade
 - período de viremia
 - reagentes padronizados para o diagnóstico
- 1973 - Feinstone
 - partículas de 27-nm nas fezes de voluntários com hepatite A, agregadas por soro de convalescentes
- 1980s/1990s
 - cultivo em meios celulares
 - clonagem molecular
 - vacinas efetivas

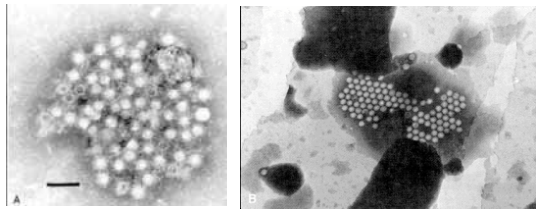
Hepatites virais agudas

Hepatite A - Etiologia

- HAV
 - Família Picornaviridae (que inclui os enterovírus e rinovírus)
 - 27nm
 - Esférico/icosaédrico
 - Não envelopado
 - Bastante resistente
 - Estável após incubação a 56 °C
 - Viável por anos a -20 °C
 - Infectivo por semanas em superfícies secas do ambiente
 - Meses em água fresca, água do mar, mariscos, ostras, solo e dejetos

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Etiologia



Electron micrographs of hepatitis A virus particles (A) aggregated by antibody, 27-28 nm in diameter; B, highly concentrated, purified hepatitis A virus from human feces.

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Epidemiologia

- Distribuição mundial



- Infecção típica da infância
- Típica de aglomerações e condições sanitárias inadequadas
- Sub-notificação em muitos países
- Letalidade de 0.015%
 - 47 mortes em 310.746 casos jan a mai 1988 (Shanghai)

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Epidemiologia

- Duração da infectividade
 - 21 dias antes da icterícia, até 8 dias depois de iniciada a icterícia (2 semanas segundo algumas fontes)
- Viremia
 - D10 a D35 pós inoculação experimental
- Modo de transmissão
 - Pessoa a pessoa, fecal-oral. Geralmente intrafamiliar. Pode ser escolar mas é mais incomum
 - Saliva, urina e secreção nasofaríngea são possíveis mas pouco comuns
 - Veiculado por alimentos (Mariscos e ostras - filtram e concentram os vírus até 10mil vezes); alimentos limpos, preparados por pessoas em fase de eliminação do vírus
 - Veiculada pela água contaminada com esgoto (epidemias)

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Fisiopatologia

- Incubação de 15 a 45 dias
 - 30 dias em média
 - inversamente proporcional ao tamanho da dose infectante
- Via de infecção/eliminação do HAV
 - HAV é resistente à acidez gástrica
 - infecta os enterócitos
 - transportado ao fígado (principal sítio de replicação)
 - excretado pelos hepatócitos infectados nos canaliculos e sinusóides
 - alcança o intestino (com a bile)
 - é eliminado
- Mecanismo da lesão hepática
 - O vírus não é diretamente citopático
 - Imunidade celular (citotoxicidade T CD8+) é o maior mediador do dano às células hepáticas
 - Imunidade humoral previne a infecção de hepatócitos livres do vírus

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Patologia

- Infiltrado inflamatório lobular mononuclear
- Necrose lobular focal
- Proliferação de elementos mesenquimais e ductais
- Proliferação de células de Kupffer

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Manifestações Clínicas

- Período prodrômico (ou pré-ictérico)
 - Em média 7 dias
 - Mal-estar
 - Cefaléia
 - Febre baixa
 - Anorexia
 - astenia
 - Fadiga intensa
 - Artralgias
 - Náuseas
 - Vômitos
 - Desconforto abdominal (hipocôndrio direito)
 - Aversão alimentar e a fumaça de cigarro

Hepatites virais agudas

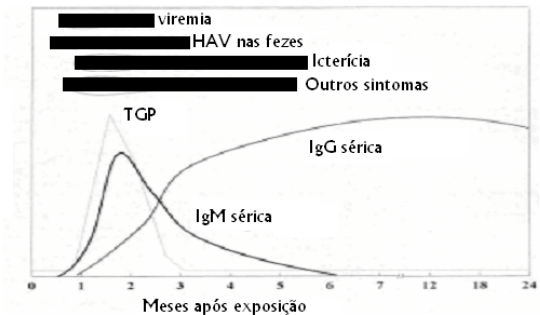
Hepatite A - Manifestações Clínicas

- Período icterício
 - Intensidade variável
 - Duração geralmente de 4 a 6 semanas
 - Precedido por 2 a 3 dias de colúria
 - Hipocolia ou acolia fecal
 - Prurido
 - Hepatomegalia
 - Esplenomegalia (às vezes)
 - Febre diminui em lise
- Período de convalescença
 - Retorno progressivo da sensação de bem-estar
 - Regressão gradativa da icterícia
 - Fezes e urina retornam à cor normal
 - Pode haver depressão e cansaço prolongados



Hepatites virais agudas

Hepatite A - Manifestações Clínicas



Hepatites virais agudas

Hepatite A - Complicações

- Colestase
 - Febre, prurido e icterícia prolongados (12 a 18 semanas)
 - 7% de pacientes hospitalizados
 - bilirubina de 12 a 29 mg/dl
- Doença prolongada e recaídas
 - 12% de hospitalizados
 - 2o pico da doença costuma ser mais brando
 - TGP média de 3500 mIU/ml e bilirrubina de 4.9 mg/dl no 1o pico

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Complicações

- Hepatite fulminante (ou insuficiência hepática fulminante)
 - Alterações na atividade de protrombina (marcador) $RND > 1,5$

+

- Encefalopatia hepática

I – Eúria	Agitação, depressão ocasional, flutuação de humor, confusão discreta, fala mole ou arrastada
II – Sonolência	Dorme muito mas acorda e responde às solicitações; alterações de comportamento, delírios, confusão mental
III – Torpor	Dorme todo o tempo, responde a estímulos táteis e dolorosos, pode haver momentos de fala incoerente
IV – Coma	Coma profundo, não responsivo; reflexos diminuídos

Sinais de perigo:
excitabilidade, irritabilidade, insônia, confusão mental
vômitos incoercíveis, delírios

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Complicações

- Desandamento de hepatite autoimune
- Complicações extra-hepáticas
 - encefalite pós-viral
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Colecistite
 - Pancreatite
 - Insuficiência Renal Aguda
 - Anemia Hemolítica
 - Púrpura trombocitopênica

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Diagnóstico

- TGO e TGP (acima de 1000 UI/Dl)
- Bilirrubinemia com predomínio de BD
- IgM anti-HAV até 3 meses do início da doença
- Hemograma
- Eletrólitos

Hepatites virais agudas
Hepatite A - Tratamento
• Não existe tratamento específico • Tratamento suportivo – Hidratação adequada – Nutrição adequada – Tratamento das complicações

Hepatites virais agudas
Hepatite A - Recomendações Gerais
• Dieta sem restrições para o paciente de ambatório (o paciente faz sua própria restrição). Dieta hipograxa para internados. • Precauções universais e de contato • Evitar compartilhamento de objetos de uso pessoal (copos, talheres e escovas de dente, por exemplo) • Higiene completa após usar o banheiro, com ênfase na lavagem das mãos

Hepatites virais agudas
Hepatite A - Recomendações Gerais
• Após usar o vaso sanitário dar descarga e desinfetar com solução clorada concentrada • Evitar frequentar a escola por 10 a 14 dias após o início da icterícia (conforme o caso e considerando a idade) • Vigiar sinais precoces de encefalopatia: sonolência, irritabilidade, prostração intensa, delírios e distúrbios de comportamento • Evitar uso de drogas. Não usar paracetamol

Hepatites virais agudas

Hepatite A - Prevenção

- Infra-estrutura sanitária
- Imunização ativa
- Imunização passiva

Recomendações da Academia Americana de Pediatria

Age (yr)	Timing of Exposure	Recommended Prophylaxis
All ages	<2 wk since exposure	IG, 0.02 ml/kg
All ages	>2 wk since exposure	None
>2	>2 wk since exposure and long-term or repeated exposure likely	IG, 0.02 ml/kg, + HAV vaccine
<2	<2 wk since exposure or for preexposure prophylaxis	IG, 0.06 ml/kg repeated every 5 mo during period of exposure
>2	>2 wk since exposure but future exposure likely	HAV vaccine

Hepatites virais agudas
Hepatite B

Hepatites virais agudas
Hepatite B - Introdução
• História mais recente em relação à hepatite A – Epidemia em 1883 • Marinheiros vacinados para varíola • Linfa humana glicerinada – 1ª metade do séc XX: observação de incidência aumentada em • Clínicas de doenças venéreas • Diabéticos • Serviços com uso de injeções intravenosas – Grande epidemia de 1942 • Vacina para febre amarela • Com soro humano na preparação • 28,5 mil casos entre militares americanos

Hepatites virais agudas

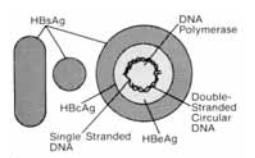
Hepatite B - Introdução

- Outras terminologias
 - Icterícia sérica homóloga
 - Icterícia transfusional
 - Icterícia "da seringa"
- Hoje é grave problema de saúde pública no Brasil (Região Norte)
- Embora prevenível por meio de vacinas
- É doença de transmissão sexual (hoje, principal modo de transmissão)
- Pode evoluir para forma crônica
- Complicações graves

Hepatites virais agudas

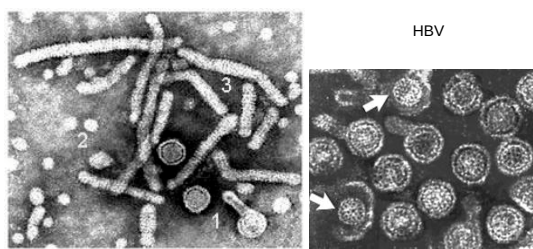
Hepatite B - Etiologia

- HBV
 - Hepadnavírus
 - Aparece em 3 formas à microscopia
 - Partículas de Dane (vírion completo) com 42 nm
 - Partículas esféricas de 20 nm
 - Partículas alongadas de 20 nm x 100 nm ou mais
 - Não se propaga facilmente em meio de cultura celular (como o HAV)
 - Genoma sequenciado e clonado
 - DNA parcialmente de dupla-hélice
 - Antígenos:
 - HBsAg (superfície)
 - HBcAg (core - estrutural)
 - HBeAg (core - solúvel)



Hepatites virais agudas

Hepatite B - Etiologia



HBV

1 - Partículas de Dane (vírion completo) com 42 nm
2 - Partículas esféricas de 20 nm
3 - Partículas alongadas de 20 nm x 100 nm ou mais

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Epidemiologia

- Reservatório natural: ser humano
- Transmissão:
 - Vias parenterais
 - usuários de drogas
 - tatuagens e piercings
 - procedimentos médicos e odontológicos
 - ocupacional
 - Contato sexual
 - Via vertical
 - Em áreas hiperendêmicas
 - Suor
 - Saliva
 - Lágrima
- Incubação: 30 a 180 dias (60 a 90 dias em média)

Altamente infectivo

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Epidemiologia

- Período de transmissibilidade
 - 2 a 3 semanas antes da icterícia
 - Até fase de convalescença
 - Portador crônico - durante toda a vida
- Distribuição mundial
 - 1 milhão de mortes por ano
 - 350 milhões de portadores
- Brasil
 - Amazônia legal
 - ES
 - SC (oeste)



Hepatites virais agudas

Hepatite B - Fisiopatologia (imunopatologia)

- Mecanismo de lesão hepática
 - HBV não é citopatogênico
 - Necrose hepática está relacionada com as defesas do hospedeiro
- Interpretação fisiopatológica das evoluções da hepatite B aguda
 - Recuperação clínica = eliminação eficaz do HBV com necroses focais
 - Portadores crônicos = incapacidade de defesa (quantitativa ou qualitativa)
 - Hepatite crônica ativa = status imune parcialmente deficiente
- Citotoxicidade:
 - Células T CD8+
 - Células NK
 - Mediação de inúmeras linfocinas

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Patologia

- Hepatite aguda: virtualmente idêntica à hepatite A
- Hepatite crônica persistente:
 - infiltrado mononuclear limitado ao espaço porta
 - restrito à placa limitante lobular
 - preservação da arquitetura lobular
 - sem alterações da microcirculação hepática
 - necrose lobular focal
 - fibrose portal discreta ocasional
- Hepatite crônica ativa:
 - Necrose em saca-bocado (*peace-meal*)
 - Septos fibróticos neoformados
 - Unindo estruturas vasculares
 - Proliferação ductal

- Infiltrado periportal intenso
- Expansão periportal
- Destruição da placa limitante lobular
- Por linfócitos transbordando do infiltrado
- Agressão hepatocítica
- Destruição da arquitetura lobular

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Quadro Clínico

- Pode ser assintomática ou sintomática
- Formas fulminantes são mais frequentes que na hepatite A
- Clínica das hepatites agudas, dificilmente indicativa da etiologia
 - Mal-estar
 - Cefaléia
 - Febre baixa
 - Anorexia
 - Fadiga
 - Artralgia
 - Náuseas
 - Vômitos
 - Aversão alimentar
 - Desconforto abdominal
 - Hepatomegalia
 - Esplenomegalia (-)
 - Icterícia
 - Colúria
 - Hipocolia fecal



Cronicidade = 6 meses de doença

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Diagnóstico

- HBsAg
- Anti-HBc IgM
- Anti-HBc total
- Demais marcadores para acompanhamento
 - Anti-HBsAg = imunidade
 - HBeAg = cronicidade
 - Anti-HBeAg = melhor prognóstico na cronicidade

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Diagnóstico

Marcador	Significado
HBsAg	Primeiro marcador que aparece no curso da infecção pelo HBV. Na hepatite aguda, ele declina a níveis indetectáveis rapidamente
Anti-HBc IgM	Marcador de infecção recente, está no soro até seis meses após a infecção. Na infecção crônica, pode estar presente enquanto ocorre replicação viral
Anti-HBc IgG	Marcador de longa duração, presente nas infecções agudas e crônicas. Representa contato prévio com o vírus
HBeAg	Indicador de replicação viral. Sua positividade indica alta infectividade
HBV-DNA (quantitativo)	Níveis de HBV-DNA durante a fase de replicação intensa do vírus em geral estão acima de 100.000 cópias/ml. Níveis abaixo de 100.000 cópias/ml podem ser detectados em qualquer fase da doença, mesmo na convalescência
Anti-HBe	Surge após o desaparecimento do HBeAg, indica o fim da fase replicativa
Anti-HBs	É o único anticorpo que confere imunidade ao HBV. Está presente no soro após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente isoladamente em pessoas vacinadas

Fonte: MS. Guia de Bolso. 4a ed. 2004

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Diagnóstico

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc total	Anti-HBe	Anti-HBs
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda final/hepatite crônica	(+)	(+/-)	(+/-)	(+)	(+/-)	(-)
Início fase convalescente/infecção recente	(-)	(-)	(+/-)	(+)	(-)	(-)
Infecção passada/cura	(-)	(-)	(-)	(+)	(+/-)	(+)
Portador Assintomático	(+)	(-)	(-)	(+)	(+/-)	(-)

Fonte: MS. Guia de Bolso. 4a ed. 2004

Hepatites virais agudas

Hepatite B - Complicações

- Infecção aguda
 - Insuficiência hepática fulminante
- Infecção crônica
 - Cirrose hepática
 - Ascite
 - Hemorragias digestivas
 - Peritonites
 - Encefalopatia hepática crônica
 - Carcinoma hepato-celular



Hepatite B - Prevenção

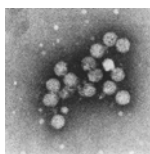
- Vacina recombinante bastante efetiva
 - todos recém-nascidos
 - crianças e adolescentes (até 20 anos)
 - grupos de risco
 - profissionais de saúde
 - comunicantes domiciliares de portadores HBV
 - pacientes em hemodialises
 - politransfundidos (falcêmicos, talassêmicos, hemofílicos)
 - portadores do HIV (sintomáticos ou não)
 - portadores de HCV
 - usuários de drogas EV
 - presidiários
 - populações indígenas
 - profissionais do sexo
 - homens que mantêm relações sexuais com homens

Hepatite B - Prevenção

- Imunoglobulina específica anti-HBV
 - Profilaxia pós-exposição em susceptíveis
 - recém-nascidos de mães com infecção pelo HBV
 - acidentes perfurocortantes com sangue contaminado
 - contato sexual com portador
 - vítimas de abuso sexual
- Triagem de doadores de sangue
- Campanhas educativas

Hepatite C

- Doença aguda ou crônica pelo vírus HCV
- HCV = RNA, *Flaviviridae*
- Reservatório = ser humano
- Transmissão parenteral transfusional é a principal
Transmissão sexual também ocorre
- Incubação = 15 a 160 dias
- Transmissibilidade = indefinida



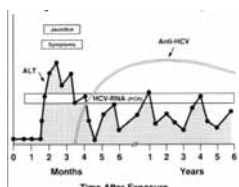
Hepatite C

- Epidemiologia
 - 170 milhões de infectados no mundo
 - Prevalência
 - Reino Unido 1%
 - Egito 26%
 - Brasil 1% a 3%
 - Grupos de risco são os mesmos do HBV



Hepatite C

- Clínica
 - Quadro agudo não distinguível das demais hepatites
 - Quadros crônicos como na hepatite B
- Diagnóstico
 - Anti-HCV
 - Pesquisa qualitativa de HCV-RNA



Hepatite C

- Tratamento
 - Interferon
 - Interferon peguilato
 - Ribavirina
- Prevenção
 - Não há vacina
 - Normas de biossegurança
 - Triagem sorológica para doadores de sangue
 - Uso de preservativos

Hepatitis virais agudas

Hepatite D

- Doença viral aguda que pode evoluir para forma crônica, acontece em associação com a hepatite B
- HDV = RNA, *Deltaviridae*, defeitivo (só replica na presença de HBsAg)
- Reservatório = ser humano
- Formas clínicas
 - Doença aguda benigna
 - Doença aguda com insuficiência hepática fulminante
 - Doença crônica (icterícia recorrente, discrasias)
- Modos de transmissão
 - Como na hepatite B

Hepatitis virais agudas

Hepatite D

- Prevalência mundial
 - Segue a distribuição da hepatite B
- Grupos de risco
 - Mesmos da hepatite B
- Diagnóstico
 - AgHDV
 - Anti-HDV IgM
 - Anti-HDV IgG

Interpretação	AgHBs	Anti-HBc IgM	AgHDV	Anti-HDV IgM	Anti-HDV IgG
Co-infecção ou Superinfecção recente	+	-	+	-	-
Co-infecção recente	+	+	+/-	+	-
Superinfecção recente	+	-	+/-	+	-
Superinfecção antiga	+	-	-	-	+

Fonte: MS. Guia de Bolso. 4a ed. 2004

Hepatitis virais agudas

Hepatite E

- Doença epidêmica, aguda
- HEV = RNA, *Caliciviridae*
- Transmissão fecal-oral
- Quadro clínico
 - semelhante à hepatite A
 - assintomática em crianças
 - grave em gestantes (letalidade de 25%)
 - não crônica
- Incubação de 2 a 9 semanas (média 6)
- Transmissibilidade:
 - 2 semanas antes e 2 semanas após início da icterícia

Hepatitis virais agudas

Hepatite E

- Epidemiologia
 - Muito prevalente na África, sudeste asiático e América Central
 - Há circulação viral no Brasil, em baixos níveis
 - Relação com calamidades e condições sanitárias precárias

Distribuição Geográfica de Hepatite E

100 Infeção com Vírus HEV confirmada em + de 20% das hepatites não ABC

CDC

Hepatitis virais agudas

Hepatitis G e Hepatite TT

- Vírus descobertos recentemente
 - Amplificação genômica "cega"
 - TT no Japão
 - HGV = GBV-C isolados independentemente
- Importância clínica ainda a ser definida

Hepatitis virais agudas

Síntese

Características	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C	Hepatite D	Hepatite E
Vírus	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Família	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Deltaviridae</i>	<i>Caliciviridae</i>
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Incubação	15 a 45 dias	30 a 180 dias	15 a 160 dias	14 a 64 dias	14 a 60 dias
Início	Agudo	Insidioso	Insidioso	Agudo ou crônico	Agudo
Idade mais comum	Crianças e jovens	Qualquer idade	Adultos	Qualquer idade	20 a 40 anos
Transmissão	Fecal-oral Sexual (oral-anal)	Parenteral Sexual Vertical Todos líquidos corporais	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
Gravidade	Leve	Frequentemente Grave	Moderada	Grave	Grave, especialmente em grávidas
Prognóstico	Bom	Pior com a idade (enfrentos) e debilidade física	Moderado	Ruim	Bom exceto em grávidas
Cronicidade	Não	5% a 10% (adultos) 90% (recém-nascidos)	10% a 50%	Ocasional	Não