

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MANUAL TÉCNICO PARA O
DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES
VIRAIS



Brasília - DF
2018

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções
Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais

**MANUAL TÉCNICO PARA O
DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES
VIRAIS**



Brasília - DF
2018

2018 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 2ª edição – 2018 – 2.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais

SRTVN, Quadra 701, lote D, Edifício PO700, 5º andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Site: <http://www.aids.gov.br>

E-mail: aids@bvs.gov.br

Edição:

Assessoria de Comunicação (ASCOM)

Revisão:

Angela Gasperin Martinazzo

Capa e projeto gráfico:

Milena Hernández

Diagramação:

Fernanda Almeida

Organização:

Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires

José Bouldosa Alonso Neto

Miriam Franchini

Nazle Mendonça Collaço Veras

Colaboradores:

Dennis Armando Bertolini

Edison Roberto Parise

Elaine Sanae Sumikawa Wersom

Elisa Argile Cattapan

Juvêncio Duailibe Furtado

Leonardo de Lucca Schiavon

Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues

Marcelo Contardo Moscoso Naveira

Maria Inês Pardini

Mariana Villares

Orlando da Costa Ferreira Júnior

Regina Célia Moreira

Roberta Lopes Francisco

Revisão da 1ª edição:

Bruna Lovizutto Protti

Dennis Armando Bertolini

Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues

Pamela Cristina Gaspar

Regina Aparecida Comparini

Revisão da 2ª edição:

Daniela Cristina Soares

Dennis Armando Bertolini

Igor Massaki Kohiyama

Lia Laura Lewis Ximenez de Souza Rodrigues

Maria Cassia Jacintho Mendes Correa

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.

Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

121 p.: il.

ISBN

1. Hepatites Virais. 2. Diagnóstico. 3. Saúde Pública. I. Título.

CDU

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS

Título para indexação:

Technical Manual for the Diagnosis of Viral Hepatitis



Lista de figuras

| | |
|--|--------------|
| Figura 1. Estrutura da partícula do vírus da hepatite A (HAV) | 40 |
| Figura 2. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite A (HAV) | |
| Figura 3. Ciclo replicativo do vírus da hepatite A (HAV) | 42 |
| Figura 4. Curso natural da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV) | 44 |
| Figura 5. Estrutura da partícula do vírus da hepatite B (HBV) | 50 |
| Figura 6. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite B (HBV) | 51 |
| Figura 7. Ciclo replicativo do vírus da hepatite B (HBV) | 52 |
| Figura 8. Representação esquemática da estrutura das partículas virais e subvirais do vírus da hepatite B (HBV) | 53 |
| Figura 9. Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas | 56 |
| Figura 10. Fluxograma 1 - Investigação inicial da infecção pelo HBV utilizando testes rápidos (TR – HBsAg) | 59 |
| Figura 11. Fluxograma 2 – Diagnóstico da infecção pelo HBV utilizando teste HBsAg e teste molecular (HBV-DNA) | 63 |
| Figura 12. Fluxograma 3 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B utilizando teste HBsAg e anti-HBc total | 66 |
| Figura 13. Estrutura da partícula do vírus da hepatite C (HCV) | 72 |
| Figura 14. Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite C (HCV) | 73 |
| Figura 15. Ciclo replicativo do vírus da hepatite C (HCV) | 74 |
| Figura 16. Fluxograma 4 – Investigação inicial da infecção pelo HCV utilizando testes rápidos (TR – anti-HCV) | 77 |
| Figura 17. Fluxograma 5 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C utilizando teste para detecção do anti-HCV e teste molecular (HCV-RNA) | 80 |
| Figura 18. Ciclo replicativo do vírus da hepatite D (HDV) | 88 |
| Figura 19. Representação esquemática da estrutura da partícula do vírus da hepatite E (HEV) | 92 |
| Figura 20. Distribuição geográfica dos principais genótipos do vírus da hepatite E (HEV)..... | 93 |
| Figura 21. Ciclo replicativo do vírus da hepatite E (HEV) | 94 |
| Figura 22. Dinâmica dos principais marcadores utilizados no diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) | 96 |



Lista de tabelas

| | |
|---|------------|
| Tabela 1. Critérios de desempenho para testes rápidos aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) | 29 |
| Tabela 2. Critérios de sensibilidade e especificidade adotados pelo Ministério da Saúde para os testes rápidos adquiridos..... | 30 |
| Tabela 3. Período de incubação, prevalência de forma icterica e cronificação da infecção pelos diferentes vírus causadores das hepatites virais..... | 33 |
| Tabela 4. Janela diagnóstica dos diferentes testes de diagnóstico das hepatites virais disponíveis no Brasil..... | 33 |
| Tabela 5. Interpretação dos resultados sorológicos (Ag-Ab) para hepatite B | 57 |
| Tabela 6. Sistematização do diagnóstico das hepatites virais conforme requisição..... | 99 |
| Tabela 7. Situações especiais no diagnóstico das hepatites virais..... | 101 |



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 |
| HBeAg | 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 |
| 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 | Sistema de Informações Hospitalares |
| SIM | Sistema de Informação sobre Mortalidade |
| Sinan | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| Sisloglab | Sistema de Controle Logístico de Insumos Laboratoriais |
| TGO | transaminase glutâmico-oxalacética |

| | |
|-----|---------------------------------|
| TGP | transaminase glutâmico-pirúvica |
| TR | teste rápido |
| UTM | Unidade de Testagem Móvel |
| VPP | valor preditivo positivo |





Sumário

| | |
|--|----|
| APRESENTAÇÃO DA 2ª EDIÇÃO | 13 |
| APRESENTAÇÃO DA 1ª EDIÇÃO | 15 |
| 1. INTRODUÇÃO ÀS HEPATITES VIRAIS | 17 |
| 2. NOTIFICAÇÃO | 19 |
| 3. SISTEMAS DE INFORMAÇÃO | 21 |
| 4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO | 23 |
| 5. METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS | 25 |
| 5.1 Imunoensaios | 25 |
| 5.1.1 Ensaio imunoenzimático | 25 |
| 5.1.2 Ensaio luminescente | 26 |
| 5.1.3 Testes rápidos | 26 |
| 5.1.4 Avaliação Externa da Qualidade dos testes rápidos | 30 |
| 5.2 Teste molecular | 31 |
| 6. PERÍODO DE INCUBAÇÃO E JANELA DIAGNÓSTICA | 33 |
| 7. FLUXOGRAMAS PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS HEPATITES VIRAIS | 35 |
| 8. VÍRUS DA HEPATITE A (HAV) | 39 |
| 8.1 Partícula viral | 39 |
| 8.2 Ciclo replicativo | 41 |
| 8.3 Variabilidade genética | 42 |
| 8.4 História natural da doença | 42 |
| 8.5 Resposta imune contra o HAV | 43 |
| 8.6 Diagnóstico | 44 |
| 8.7 Orientações para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite A (HAV) | 45 |
| 9. VÍRUS DA HEPATITE B (HBV) | 49 |
| 9.1 Partícula viral | 49 |
| 9.2 Variabilidade genética | 50 |
| 9.3 Ciclo replicativo | 51 |

| | |
|--|----|
| 9.4 História natural da doença | 53 |
| 9.5 Resposta imune | 55 |
| 9.6 Diagnóstico | 57 |
| 9.7 Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) | 59 |
| 9.7.1 Fluxograma 1 – Investigação inicial da infecção pelo HBV usando testes rápidos para detecção do HBsAg | 59 |
| 9.7.2 Fluxograma 2 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) usando a detecção de HBsAg e teste molecular..... | 62 |
| 9.7.3 Fluxograma 3 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) usando a detecção de HBsAg e anti-HBc total | 65 |
| 9.7.4 Orientações para o diagnóstico laboratorial da infecção oculta pelo HBV (IOB) | 68 |
| 10. VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) | 71 |
| 10.1 Partícula viral..... | 71 |
| 10.2 Variabilidade genética | 73 |
| 10.3 Ciclo replicativo | 73 |
| 10.4 História natural da doença | 75 |
| 10.5 Resposta imune | 75 |
| 10.6 Diagnóstico | 76 |
| 10.7 Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) | 76 |
| 10.8 Fluxograma 4 – Investigação inicial da infecção pelo HCV usando testes rápidos para detecção do anti-HCV | 76 |
| 10.9 Fluxograma 5 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) | 80 |
| 10.10 Orientações para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em indivíduos menores de 18 meses..... | 82 |
| 11. VÍRUS DA HEPATITE D (HDV)..... | 87 |
| 11.1 Partícula viral..... | 87 |
| 11.2 Variabilidade genética | 87 |
| 11.3 Ciclo replicativo | 88 |
| 11.4 História natural da doença | 88 |
| 11.5 Resposta imune | 89 |
| 11.6 Diagnóstico | 89 |
| 12. VÍRUS DA HEPATITE E (HEV) | 91 |
| 12.1 Partícula viral..... | 91 |

| | |
|---|------------|
| 12.2 Variabilidade genética | 92 |
| 12.3 Ciclo replicativo | 93 |
| 12.4 Diagnóstico | 95 |
| 13. SISTEMATIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS CONFORME REQUISIÇÃO | 99 |
| 14. SITUAÇÕES ESPECIAIS NO DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES | 101 |
| 15. TECNOVIGILÂNCIA | 103 |
| 16. REFERÊNCIAS | 105 |
| 17. GLOSSÁRIO | 117 |





APRESENTAÇÃO DA 2ª EDIÇÃO

A Portaria SVS/MS nº 25, de 1º de dezembro de 2015, que aprova este Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, estabelece que o manual seja revisto semestralmente e atualizado à luz dos avanços científicos por um comitê composto por profissionais de notório saber.

No contexto do Plano Nacional para a Eliminação da Hepatite C e para auxiliar nas ações de atenção à hepatite B no Brasil, as atualizações desta edição tornam mais ágil o diagnóstico das hepatites B e C, fazendo melhor uso das tecnologias disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, com destaque para a ampliação do acesso ao diagnóstico utilizando testes rápidos.

- › Os testes rápidos agora podem ser utilizados como testes para investigação inicial nos fluxogramas de diagnóstico das hepatites B e C;
- › A complementação diagnóstica após um resultado reagente para detecção do HBsAg ou para anti-HCV pode ser feita utilizando um teste molecular.





APRESENTAÇÃO DA 1ª EDIÇÃO

As hepatites virais constituem atualmente uma relevante questão de saúde pública no Brasil e no mundo – distribuindo-se de maneira universal, atingindo vários segmentos da população e causando grande impacto de morbidade e mortalidade em sistemas de saúde como o Sistema Único de Saúde (SUS).

O diagnóstico preciso e precoce desses agravos permite um tratamento adequado e impacta diretamente a qualidade de vida do indivíduo, sendo ainda um poderoso instrumento de prevenção de complicações mais frequentes, como cirrose avançada e câncer hepático.

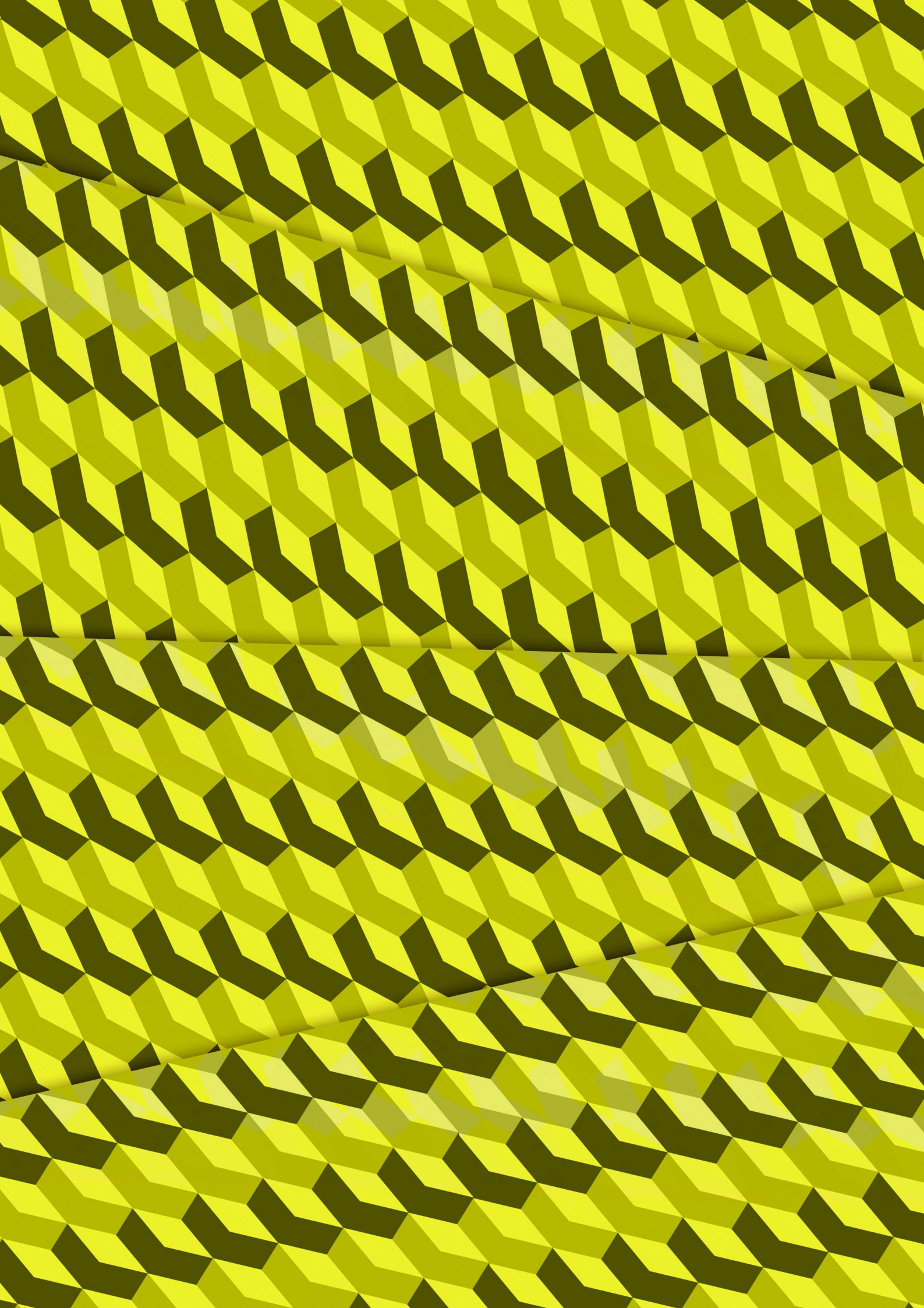
Sendo assim, o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais do Ministério da Saúde elaborou este manual técnico, com o intuito de ampliar as possibilidades de diagnóstico e, em especial, orientar os profissionais de saúde nos passos necessários à realização do diagnóstico das hepatites virais.

A avaliação clínica é de extrema importância para guiar o médico quanto ao exame a ser solicitado, de modo que o diagnóstico seja correto, de acordo com o tipo de hepatite: se A, B, C, D ou E. Hoje, entretanto, sabemos que isso não ocorre em muitas solicitações médicas, levando à realização de exames sem a indicação apropriada ou relação com a história clínica dos pacientes – o que gera desperdício de recursos públicos e privados. Este manual visa, portanto, a orientar os profissionais que realizam testes diagnósticos das hepatites virais, sejam laboratoriais ou testes rápidos, quanto à escolha do marcador a ser utilizado ao receber solicitações genéricas, como “sorologia para hepatite” ou afins.

A publicação restringe-se à indicação de algoritmos (fluxogramas) a ser seguidos para o diagnóstico seguro e eficiente das infecções causadas pelos vírus das hepatites; assim, não se abordam os aspectos clínicos dessas infecções. São apresentados oito algoritmos que viabilizam a realização do diagnóstico das hepatites virais em diferentes situações e localidades em que a infraestrutura laboratorial está ou não presente, permitindo o atendimento ideal a todos os cidadãos que buscam esse serviço.

Por fim, os algoritmos aqui propostos destinam-se exclusivamente ao diagnóstico das infecções, não sendo recomendados para estudos epidemiológicos ou para o monitoramento de pacientes já com diagnóstico estabelecido de qualquer uma das hepatites virais.

Desejamos sucesso a todos e colocamo-nos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas por meio do endereço eletrônico clab@aids.gov.br.





1. INTRODUÇÃO ÀS HEPATITES VIRAIS

As hepatites virais agudas e crônicas são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, com **tropismo**⁶ 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). Essas infecções têm um amplo espectro clínico, que varia desde formas assintomáticas, **anictéricas**⁶ e **ictéricas**⁶ 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**⁶ e **icterícia**⁶. 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**⁶. O diagnóstico inclui a realização de exames em ambiente laboratorial e testes rápidos, a fim de caracterizar o agente infeccioso e sua gravidade (BRASIL, 2009).

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 tipo de hepatite (PEREIRA; XIMENES; MOREIRA, 2010).





2. NOTIFICAÇÃO

As hepatites virais são doenças de notificação obrigatória, conforme Portaria vigente. Para a vigilância epidemiológica, devem-se seguir as orientações de definição de casos do “Guia de Vigilância em Saúde” e suas atualizações (BRASIL, 2017a).





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 (<http://gal.datasus.gov.br/GALL/index.php>) como sistema preferencial para o gerenciamento dos testes laboratoriais para as hepatites virais (Ofício Circular nº 98/2014).





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 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 os tipos B e C, ocorre na maioria das vezes durante a fase crônica dessas doenças. É importante que o clínico esteja atento a esse fato para então definir o melhor seguimento do paciente, conforme os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas das hepatites B e C. Os referidos protocolos clínicos podem ser acessados em <http://www.aids.gov.br/pcdt>.

As **aminotransferases**⁶ – 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**⁶ 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**⁶, **fosfatase alcalina**⁶ e **discreta linfocitose**⁶. 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 dessas 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**⁶ 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 oral**⁶ da pessoa infectada, por meio de **imunoensaios**⁶, e/ou na detecção do **ácido nucleico**⁶ viral, empregando técnicas de biologia molecular. O constante avanço tecnológico na área de diagnóstico permitiu o desenvolvimento de técnicas avançadas de imunoensaios, incluindo o de fluxo lateral, que são atualmente empregadas na fabricação de testes rápidos (TR).

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

5.1 Imunoensaios

As técnicas de **imunoensaio**⁶ são baseadas na detecção do **antígeno**⁶ viral e/ou **anticorpos**⁶ 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 imunoensaios utilizados para o diagnóstico das hepatites virais.

5.1.1 Ensaios imunoenzimáticos

Incluem os ensaios do tipo ELISA (do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*) e ELFA (do inglês *enzyme-linked fluorescent assay*), sendo utilizados no diagnóstico das infecções virais por meio da detecção de antígenos e/ou anticorpos específicos contra o patógeno, isoladamente ou de forma combinada.

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, resultará em 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 menores que as de produtos coloridos, o que garante maior **sensibilidade clínica**⁶ 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 *Ensaio luminescentes*

A quimioluminescência e a 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 na 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.

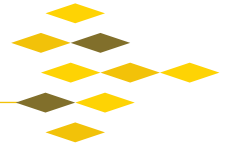
Ensaio de quimioluminescência: Os ensaios de quimioluminescência podem ser qualitativos ou quantitativos. Esses ensaios envolvem o uso de uma substância luminescente para detecção da reação antígeno-anticorpo e anticorpo-antígeno. O resultado é definido pela emissão de luz, que é captada e analisada 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 no qual a aplicação de uma corrente elétrica induz uma emissão quimioluminescente a partir dos complexos imunológicos (antígeno-anticorpo ou anticorpo-antígeno), contendo **espécies químicas**⁶ 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*

Os testes rápidos (TR) constituem imunoenaios cromatográficos de execução simples, que podem ser realizados em até 30 minutos e que 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 do paciente aos serviços de assistência para a conclusão do diagnóstico.

Esses testes são recomendados primariamente para testagens presenciais. Podem ser realizados com **fluido crevicular gengival**^a – 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 os transforma em ferramentas fundamentais na expansão do diagnóstico das hepatites virais B e C. O Ministério da Saúde esclarece que qualquer pessoa capacitada, presencialmente ou à distância, pode executar um teste rápido.

O Ministério da Saúde oferece curso de capacitação a distância para a realização dos TR pela plataforma Telelab, disponível no site <http://www.telelab.aids.gov.br>. A pessoa interessada em executar os TR pode se capacitar pela plataforma, que dispõe de videoaulas e manuais. Ao se inscrever no Telelab e realizar as avaliações do curso, o aluno poderá obter certificado mediante aprovação em uma avaliação *on-line* e estará apto a executar os 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 a 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-chave na busca de infecções ativas tem demonstrado elevada sensibilidade (>97%) nos portadores crônicos de hepatites 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.

A seguir, estão listadas as situações e locais em que o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das 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 outras 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 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 usam 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), do HIV aids e das hepatites virais.

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 e as 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.



<http://sisloglab.aids.gov.br/>

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

Mais informações sobre as avaliações dos conjuntos diagnósticos para as hepatites B e C podem ser acessadas na página da Organização Mundial 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% |

Fonte: WHO, 2013.

¹Antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

²Anticorpo contra o vírus da hepatite C.

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 desses testes conforme descritos na Tabela 2.

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

| Critérios | HBV | HCV |
|---|-------|-------|
| Especificidade clínica⁶ | 99,4% | 99,4% |
| Sensibilidade clínica⁶ | 99,5% | 99,4% |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

5.1.4 Avaliação Externa da Qualidade dos testes rápidos

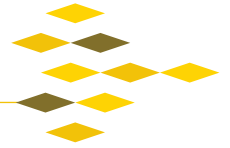
Para garantir a qualidade da execução dos testes rápidos nas unidades de saúde atendidas pelo SUS, o Ministério da Saúde conta com um programa de Avaliação Externa da Qualidade. Inscreva sua instituição no programa para avaliar a qualidade da execução dos testes realizados por sua equipe. Cadastre-se 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 no kit, a mudança de coloração dos reagentes desde que não prevista em bula 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, fique atento. Toda intercorrência com os TR 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 de IST/HIV, HIV e Hepatites Virais do seu estado. Caberá a essa coordenação a primeira etapa de orientação e encaminhamento da intercorrência ao Serviço de Atendimento ao Cliente – SAC da empresa. Recomenda-se que o fluxo de informação inclua a participação da Coordenação Estadual a fim de fornecer apoio imediato ao diagnóstico do paciente, se necessário, até que a investigação da intercorrência seja elucidada pelo fabricante.

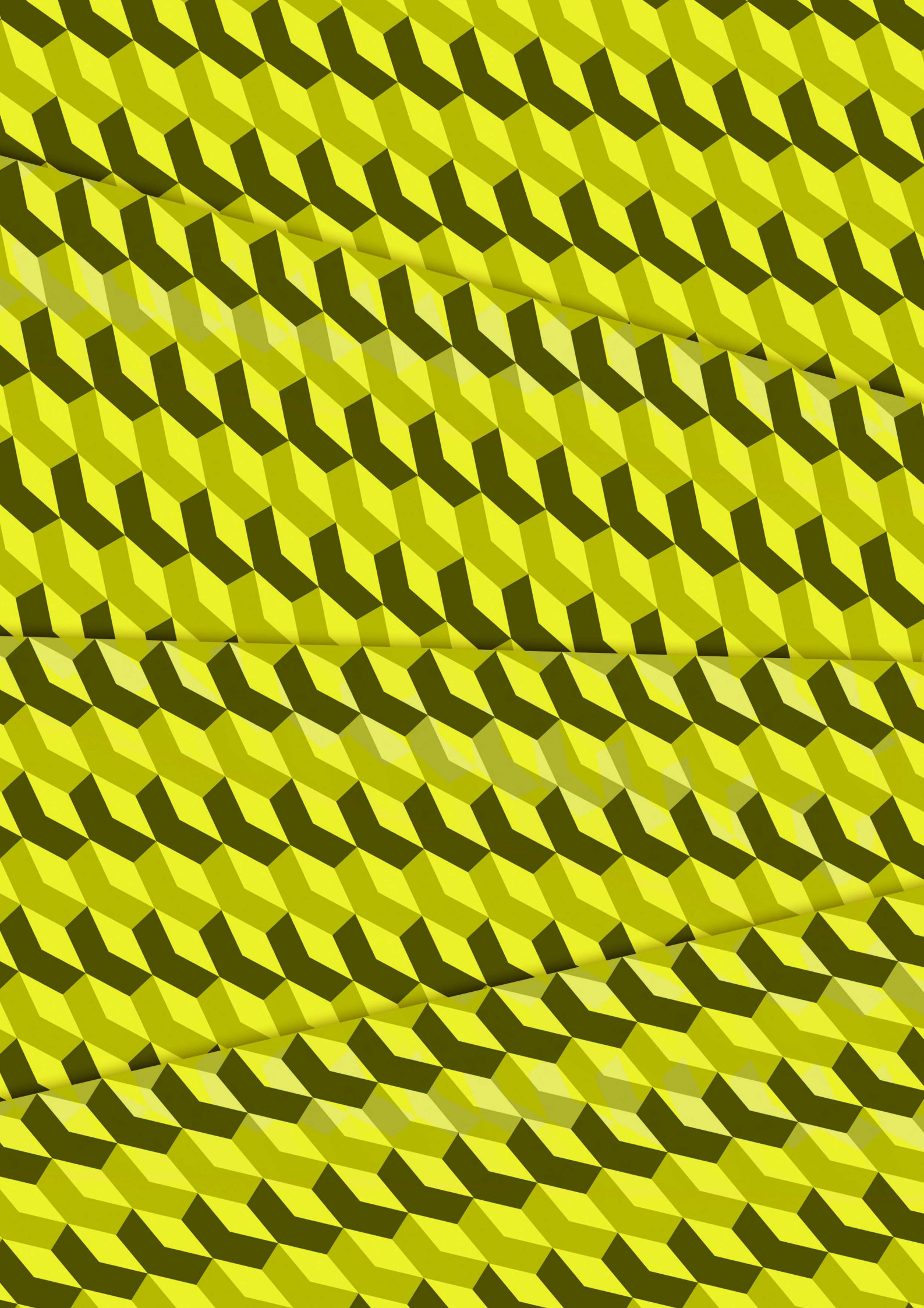


5.2 Teste molecular

A reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) é uma das técnicas mais utilizadas no diagnóstico molecular laboratorial. Por meio dessa 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 dessa região, em conjunto com uma enzima DNA polimerase termorresistente. Dessa forma, podem-se produzir múltiplas cópias dessa região de interesse. A reação acontece em ciclos, marcados por variações de temperatura que determinam os eventos da reação: desnaturação, anelamento e polimerização. Na desnaturação, a alta temperatura (entre 90°C e 95°C) separa as fitas complementares da molécula de DNA alvo. O anelamento ocorre a uma temperatura menor (por volta de 55°C) e, nessa essa fase, os oligonucleotídeos iniciadores se ligam às suas regiões complementares nas fitas de DNA alvo. Finalmente, na polimerização (que acontece a 75°C), a DNA polimerase executa a leitura das fitas de DNA alvo e ocorre a consequente polimerização de novas fitas a partir do molde. Cada ciclo será repetido de 40 a 50 vezes e 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 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 é detectada por um equipamento específico, capaz de identificar 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; PAWLITSKY, 2012).

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**⁶ 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 | 15 a 45 dias | 5% a 10% em menores de 6 anos; 70% a 80% em adultos | Não existem relatos de formas crônicas |
| HBV | 30 a 180 dias | 30% | 90% em recém-nascidos; 5% a 10% após 5 anos de idade |
| HCV | 15 a 150 dias | Cerca de 20% | 70% a 85% |
| HDV | Semelhante ao da hepatite B, porém menor na superinfecção: 15 a 56 dias | Variável | Variável |
| HEV | 15 a 60 dias (média de 42 dias) | Variável | Relatos de cronificação apenas em indivíduos imunossuprimidos/ imunodeprimidos ⁶ |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

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

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

¹Os anticorpos IgM anti-HAV podem se tornar indetectáveis após a fase aguda.

²Janela referente aos ensaios de segunda geração; os ensaios de terceira e quarta geração podem apresentar período menor de janela.





7. FLUXOGRAMAS PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS HEPATITES VIRAIS

Um **algoritmo**^G 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 por um **fluxograma**^G, constituído de 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.

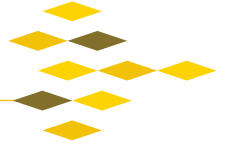
O diagnóstico sorológico das doenças infecciosas pode ser realizado com, pelo menos, dois testes, um para triagem e um segundo confirmatório. Dois ou mais testes combinados, formando um fluxograma, têm o objetivo de aumentar o **valor preditivo positivo**^G (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. 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 será preciso mais de um fluxograma 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.

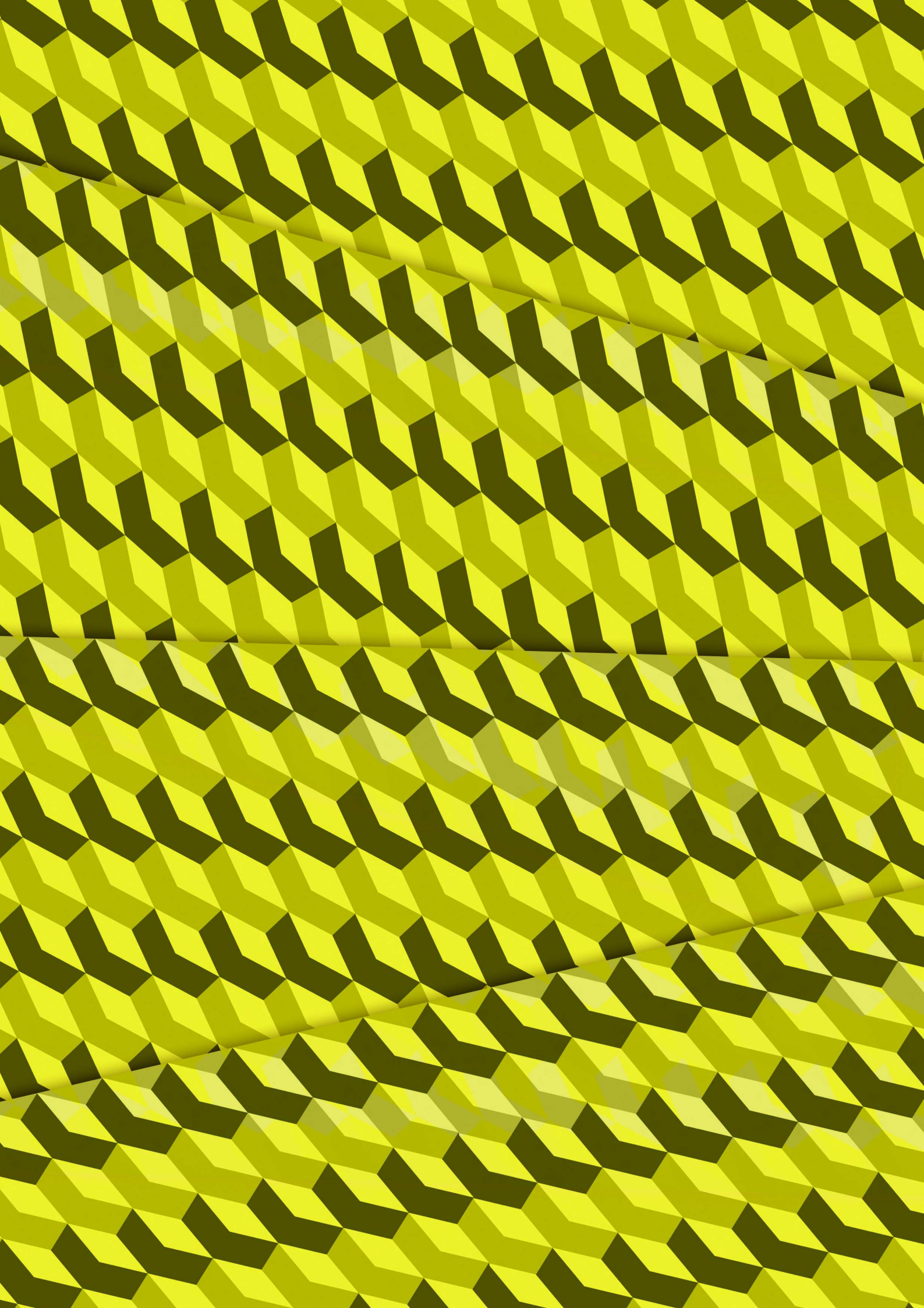
Nos fluxogramas de diagnóstico, a conclusão do fluxograma como não reagente é liberada com base no resultado de um único teste. Entretanto, caso persista a suspeita da infecção, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra. A conclusão do fluxograma como reagente, 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.

Neste Manual Técnico serão apresentados oito fluxogramas para a testagem das hepatites virais, considerando a melhor relação **custo-efetividade**^G 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 2 e 5 são os preferenciais para serem adotados pelos serviços quando estes se deparam com pedidos médicos que solicitam “sorologia de hepatite”, sem explicitar quais os marcadores a serem investigados. Esses fluxogramas agilizam o diagnóstico da infecção e também apresentam a melhor resolutividade.







8. 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 por **via parenteral**⁶ 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 saneamento básico e as 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 forma sintomática da doença, com resolução lenta.

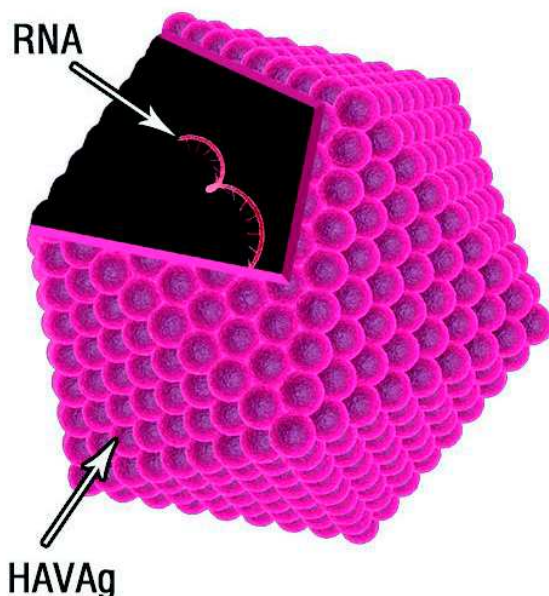
Pessoas que já tiveram hepatite A apresentam imunidade para essa doença, mas permanecem suscetíveis às outras hepatites virais (BRASIL, 2009).

Embora a transmissão sexual do HAV não seja comum, foram reportados surtos de hepatite A relacionados à transmissão sexual nas Américas e na Europa. A existência desses eventos indica a necessidade de atenção por parte da vigilância epidemiológica, principalmente junto a populações-chave para IST (ECDC, 2017; WHO, 2017a).

8.1 Partícula viral

O HAV pertence à família *Picornaviridae*, sendo representante único do gênero *Hepatitisvirus* (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 (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013) (Figura 1).

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

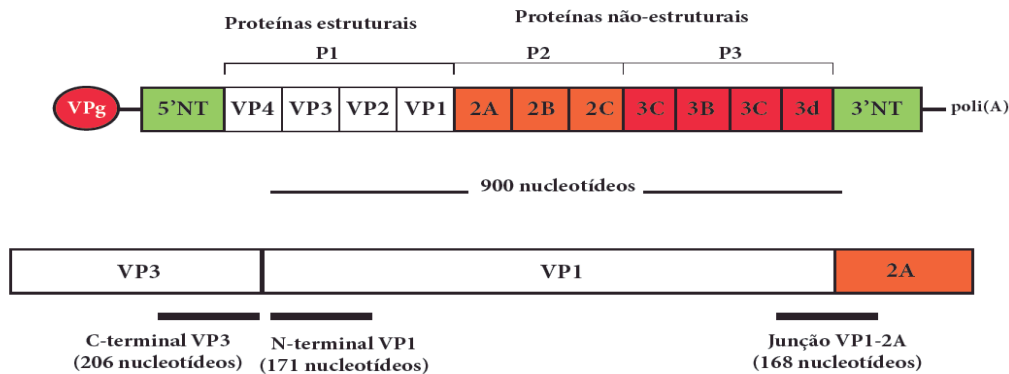


Fonte: BRASIL, 2014.

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^o**, 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^o**, 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 a 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)



Fonte: Adaptado de DOMINGO; PARRISH, HOLLAND, 2008.

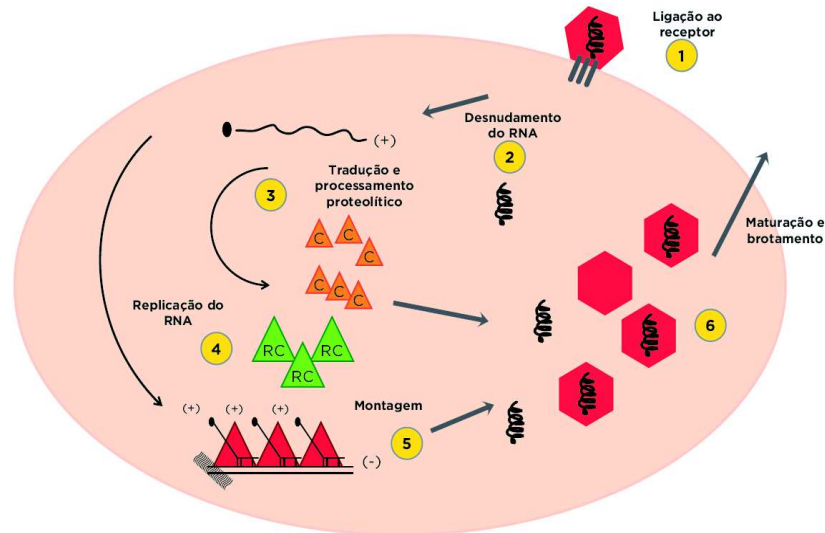
8.2 Ciclo replicativo

Após o contato inicial com as células do fígado, o vírus é internalizado por meio de vesículas. Uma vez no citoplasma, ocorre uma alteração no pH do interior dessas vesículas, que irão conduzir 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: BRASIL, 2014.

8.3 Variabilidade genética

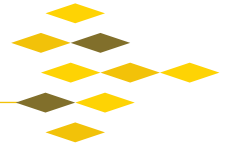
Estudos de variabilidade genética do HAV permitiram sua classificação em seis genótipos: três de origem humana (I, II e III) e três de origem símia (IV, V e VI) (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013; NAINAN et al., 2006).

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 cerca de 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, 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 (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 2013; NAINAN et al., 2006).

A idade na qual se dá 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 (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 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 (GASPAR; VITRAL; DE OLIVEIRA, 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 do HAV (NAINAN et al., 2006).

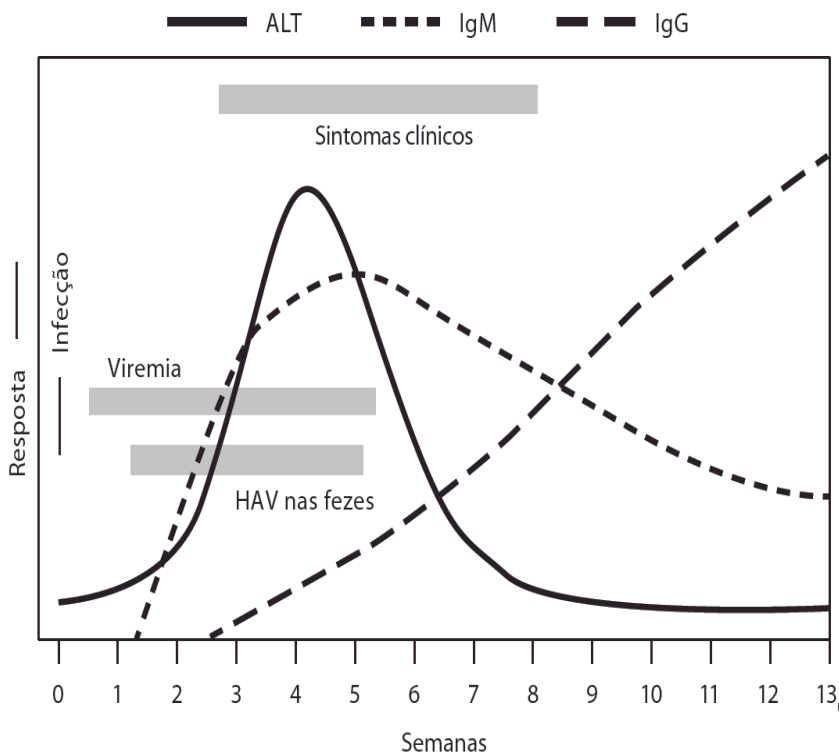
A infecção por HAV, tradicionalmente, é dividida em duas fases. A primeira consiste na fase não citopática, durante a qual a replicação viral ocorre exclusivamente no citoplasma do hepatócito. A segunda corresponde à fase citopática, a qual apresenta infiltração no tecido hepático. O dano hepatocelular não é resultado de um efeito citopático direto do HAV, mas de um processo mediado pela resposta imune do hospedeiro. Uma resposta imunológica forte, que se reflete em 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 da manifestação dos sintomas clínicos e decai em cerca de três a seis meses, tornando-se indetectável 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 sugere uma infecção recente. Esses testes são capazes de detectar o anti-HAV IgM entre cinco e dez 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 desses 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-reagentes 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” (BRASIL, 2017b), 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 o HAV. 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 esse marcador quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite A”, “diagnóstico de HAV” ou termos afins.

A pesquisa pelo anti-HAV IgM deve ser realizada 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 constantes 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 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: **“O resultado reagente para o HAV IgM indica infecção aguda pelo vírus da hepatite A”**.

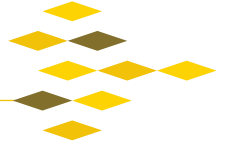
Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, o ponto de corte (CO, do inglês *cut-off*) e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

No campo de observações, deverão ser incluídos os seguintes avisos:

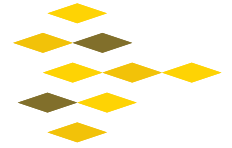
- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 anos de idade (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos Crie, sendo indicada para as situações previstas no Manual dos Centros de Referência para 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, e para as situações previstas no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais”.

Considerações sobre o diagnóstico

- › As orientações acima destinam-se à 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**.
- › 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/ imunodeprimidos**⁶.







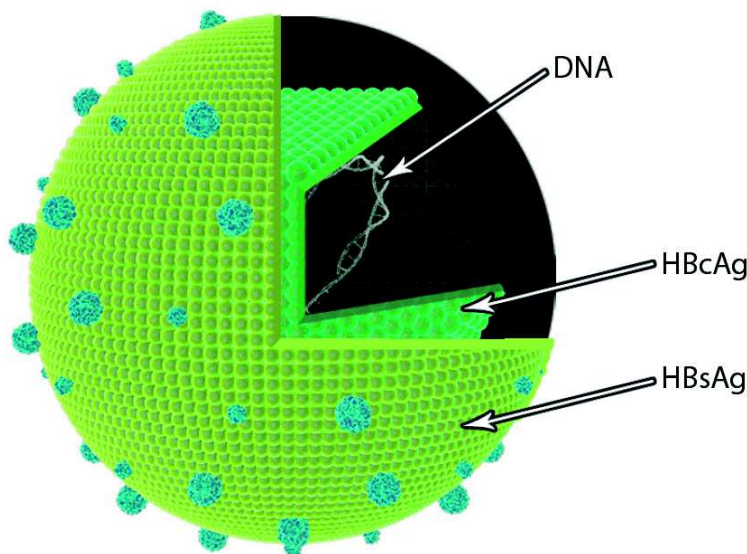
9. VÍRUS DA HEPATITE B (HBV)

A transmissão do HBV se dá 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 (HBeAg reagente e/ou HBV DNA >10⁴) é de cerca de 70% a 90%, e de 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 5) 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: BRASIL, 2014.

O genoma do HBV (Figura 6) é composto por uma molécula de DNA parcialmente duplicada de, aproximadamente, 3.200 pares de bases (3,2kb). O genoma viral possui quatro fases de leitura aberta (ORF) 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 de leitura aberta sobrepostas que codificam as proteínas virais (Figura 6). São identificados oito genótipos do vírus, denominados pelas letras de A até J, com distribuição geográfica distinta, podendo apresentar uma divergência de 8% ou mais em relação às suas sequências nucleotídicas completas (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)



Fonte: BRASIL, 2014.

Nota: o esquema mostra as fases de leitura aberta (*open reading frames* - ORF) existentes.

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).

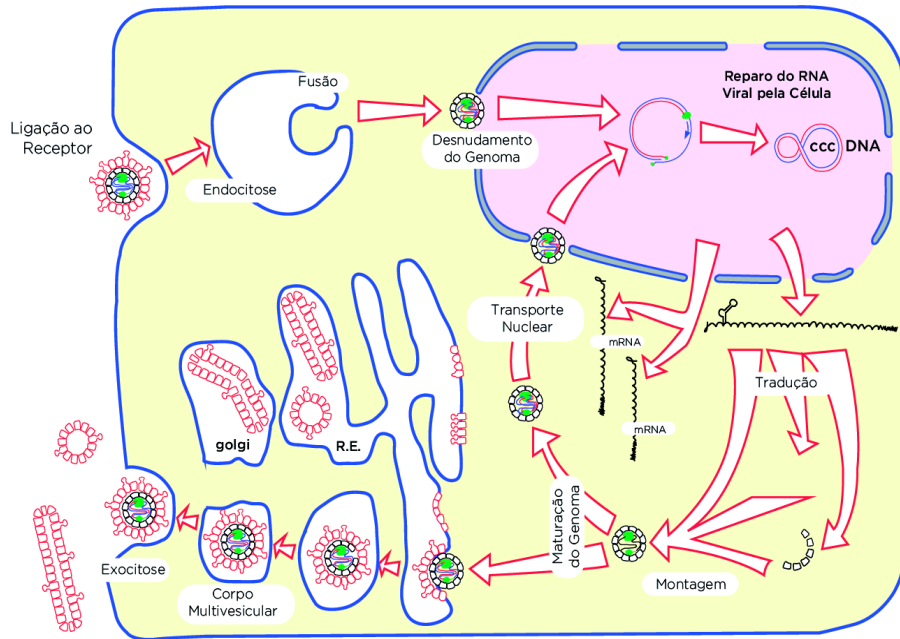
Segundo estimativas baseadas em doadores de sangue, a distribuição dos genótipos no Brasil é variada, com circulação predominante dos genótipos A, D e F (ARAÚJO et al., 2004; MELLO et al., 2007).

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 RNA mensageiros pré-genômicos e subgenômicos, que são transportados ao citoplasma para ser traduzidos em proteínas virais. Essas últimas

são usadas para a produção de novas partículas virais, ou são encapsuladas nas partículas nascentes junto à polimerase viral para, então, serem submetidas a retrotranscrição, gerando assim novos genomas virais (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007).

Figura 7. Ciclo replicativo do vírus da hepatite B (HBV)

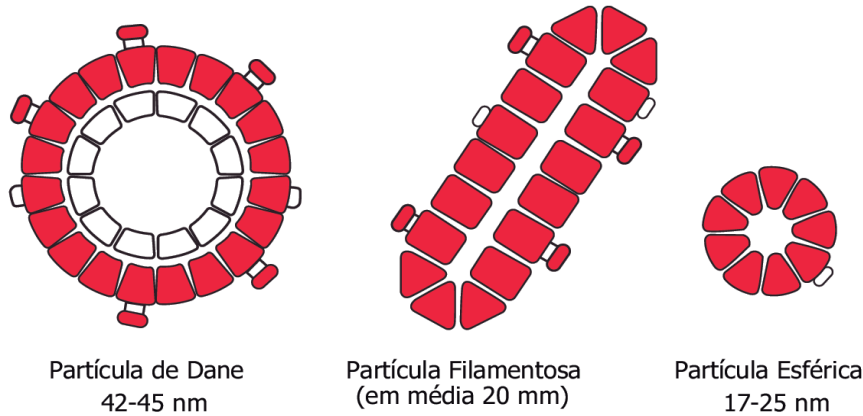


Fonte: Adaptado de GERLICH, 2013.

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, diferentemente da partícula de Dane (partícula viral completa), não são infecciosas (Figura 8). 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)



Fonte: 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 gastrointestinais. 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 no sangue com o uso de técnicas moleculares durante um período de um mês a partir da infecção. No entanto, por um período de seis semanas, esses níveis serão relativamente baixos – 10² a 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-Anti-HBc, que persistem por toda a 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**⁶ 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 esse 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 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” (BRASIL, 2017e).

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 curso 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 pelo vírus da hepatite B (**IOB⁶**). Estudos afirmam que a prevalência desse tipo de infecção é reduzida na população geral, sendo mais presente entre pessoas que usam 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, 2017c):

- › **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 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, altamente eficiente, 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 Imunizações (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>) e o “Manual dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais” (<http://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mis-37499>).

Listam-se a seguir outras formas de prevenir a infecção:

- › Adotar práticas sexuais mais 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.

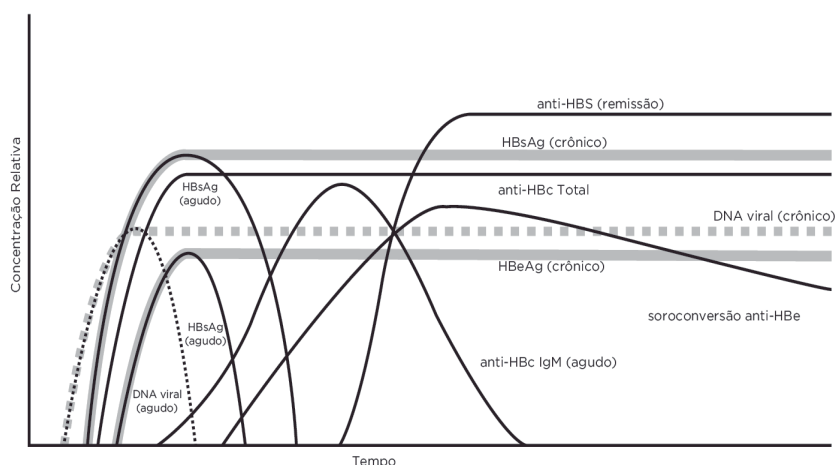
9.5 Resposta imune

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**⁶ 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).

Pacientes capazes de recuperar-se espontaneamente da infecção pelo HBV, normalmente, apresentam uma resposta imunológica vigorosa e multi-epitopo, mediada por células T CD4+ e CD8+ detectáveis no sangue circulante. Essa resposta de 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 9). 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).

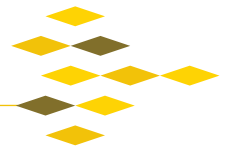
Figura 9. Evolução dos marcadores do vírus da hepatite B (HBV) nas infecções agudas e crônicas



Fonte: 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 **imunossuprimidos/imunodeprimidos**⁶ 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 epítomos 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 populações virais, possibilitando a sua emergência (GUIDOTTI et al., 1996; REHERMANN et al., 1995).



9.6 Diagnóstico

A detecção de anticorpos e antígenos do vírus B por meio de imunoenaios pode 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” (BRASIL, 2017c). 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

| Testes sorológicos | Resultado | Interpretação |
|--------------------|-----------------------|---|
| HBsAg | Não reagente | |
| Anti-HBc IgM | Não reagente | Ausência de contato prévio com o HBV |
| Anti-HBc total | Não reagente | Susceptível à infecção pelo HBV |
| Anti-HBs | Não reagente | |
| HBsAg | Não reagente | |
| Anti-HBc IgM | Não reagente | |
| Anti-HBc total | Reagente | Imune após infecção pelo HBV |
| Anti-HBs | Reagente | |
| HBsAg | Não reagente | |
| Anti-HBc IgM | Não reagente | |
| Anti-HBc total | Não reagente | Imune após vacinação contra o HBV |
| Anti-HBs | Reagente | |
| HBsAg ¹ | Reagente | |
| Anti-HBc IgM | Reagente | Infecção recente pelo HBV (menos de seis meses) |
| Anti-HBc total | Reagente/Não reagente | |
| Anti-HBs | Não reagente | |
| HBsAg ¹ | Reagente | |
| Anti-HBc IgM | Não reagente | |
| Anti-HBc total | Reagente/Não reagente | Infecção pelo HBV |
| Anti-HBs | Não reagente | |

Fonte: DA CONCEIÇÃO; SICILIANO; FOCACCIA, 2013.

¹A hepatite B crônica é definida pela presença continuada do HBsAg no sangue por um período superior a 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 imunoensaio 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**⁶ para os anticorpos contra o core viral é de aproximadamente 45 dias, posterior ao aparecimento do HBsAg.

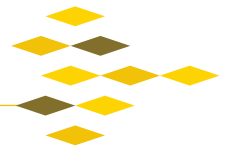
Além dos imunoenaios laboratoriais e dos TR, os testes moleculares oferecem uma alternativa para a detecção cada vez mais precoce da infecção pelo HBV. Esses ensaios também servem para a confirmação de casos de hepatite B em que o HBsAg não é detectado, como, por exemplo, nos casos de infecção oculta 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 UI/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 4 de fevereiro de 2016 (DOU 05/02/2016, nº 25, seção 1, pág. 37), amostras de banco de sangue devem ser investigadas utilizando testes de ácidos nucleicos (NAT). Indivíduos com amostras reagentes para ambos os marcadores devem ser encaminhadas ao **serviço de saúde**⁶ para que o estado da infecção possa ser avaliado. Amostras reagentes para apenas um dos marcadores devem também ser encaminhadas ao serviço de saúde para confirmação diagnóstica, usando um dos fluxogramas disponíveis e avaliando a necessidade de vacinação do indivíduo.

Diante da suspeita de infecção pelo vírus da hepatite 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 deste Manual Técnico, 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” (BRASIL, 2017c). Marcadores como o HBeAg e anti-HBe tem relevância para avaliar o desfecho da infecção no indivíduo. Não é recomendado solicitar esses marcadores para o indivíduo cujo diagnóstico da infecção pelo HBV ainda não foi confirmado.



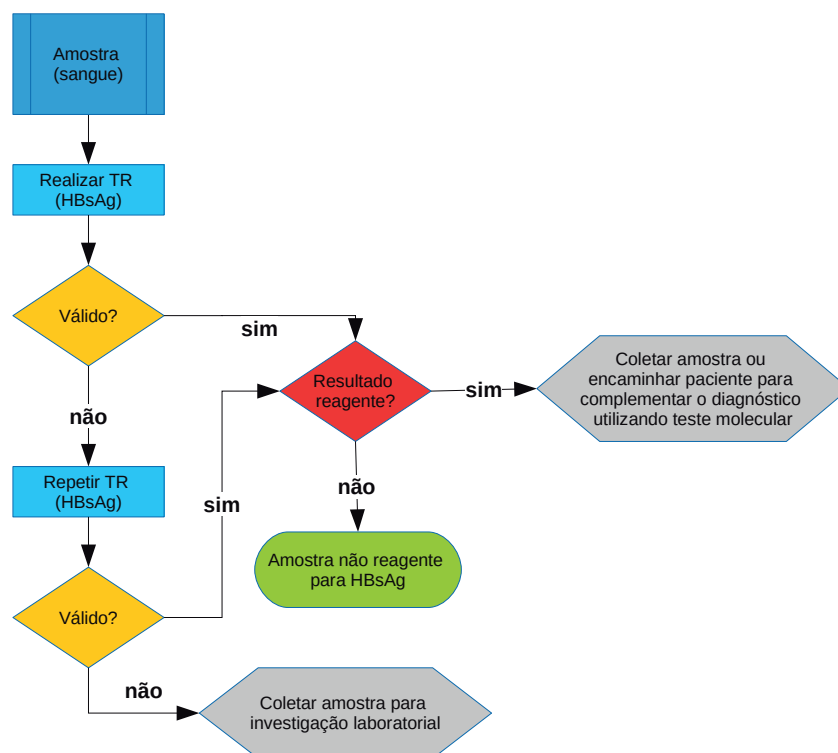
9.7 Fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV)

Os fluxogramas propostos a seguir incorporam 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 possam 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, esses testes permitem identificar oportunamente o indivíduo portador de hepatite B e realizar 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. Esse fluxograma é indicado para uso em serviços de saúde e assistência, permitindo a investigação inicial da infecção pelo HBV.

Figura 10. Fluxograma 1 – Investigação inicial da infecção pelo HBV utilizando testes rápidos (TR – HBsAg)



Legenda: Processo predefinido.

Processo.

Exige uma tomada de decisão.

Finalizador.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Indicação de uso

O Fluxograma 1 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.

- › Esse fluxograma pode ser utilizado em gestantes e em indivíduos menores de 18 meses.
- › A detecção do HBsAg é sugestiva de infecção ativa pelo HBV.
- › Após a detecção do HBsAg por meio de TR, a complementação do diagnóstico deve ser feita utilizando testes laboratoriais conforme os Fluxogramas 2 e 3. Não há necessidade de repetir a pesquisa de HBsAg.
- › Em caso de resultado não reagente, permanecendo a suspeita de infecção, deve-se coletar uma nova amostra após 30 dias e 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 é proposto para 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 que está sendo testado e para o profissional que executa o teste.

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



Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 em função do tempo de infecção e do estágio da doença na qual o indivíduo se encontra.

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 emitido 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 incluídos os seguintes avisos:

- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, 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 TR usado 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, em 12% das pessoas que usam drogas injetáveis, em 33% dos indivíduos com coinfeção HBV-HCV e em 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 no item 9.7.4. O Fluxograma 2 (Figura 11) se inicia com um imunoensaio apto a detectar o HBsAg, como teste inicial, e um teste molecular como teste confirmatório, usados sequencialmente. O imunoenensaio 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.

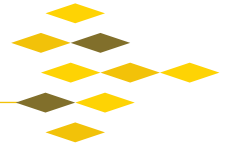
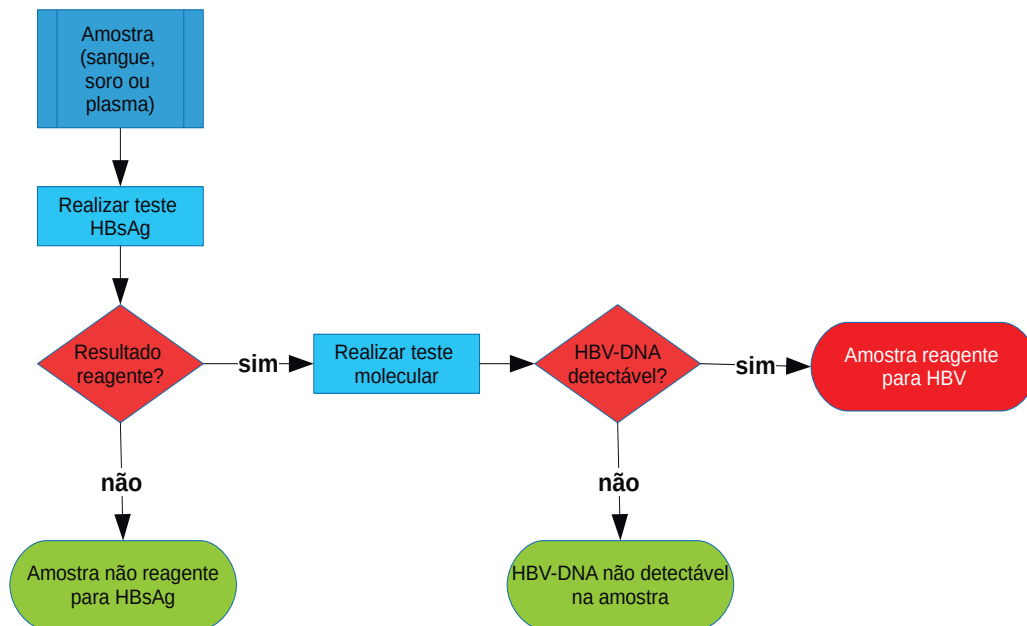


Figura 11. Fluxograma 2 – Diagnóstico da infecção pelo HBV utilizando teste HBsAg e teste molecular (HBV-DNA)



Legenda: Processo predefinido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Indicação de uso

O Fluxograma 2 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.

- › Esse 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, deve-se coletar uma nova amostra após 30 dias e para repetir o fluxograma.

Quando o teste inicial for um imunoenensaio 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 em caso de necessidade da complementação do diagnóstico usando o teste molecular.

Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 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 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 será definida 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 será definida como: **“Amostra com HBV-DNA detectável”**. O laudo com resultado reagente para o HBsAg e com carga viral detectável deverá ser emitido 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* e 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 incluídos os seguintes avisos:

- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, 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” (BRASIL, 2017c).

Considerações para o uso do fluxograma

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

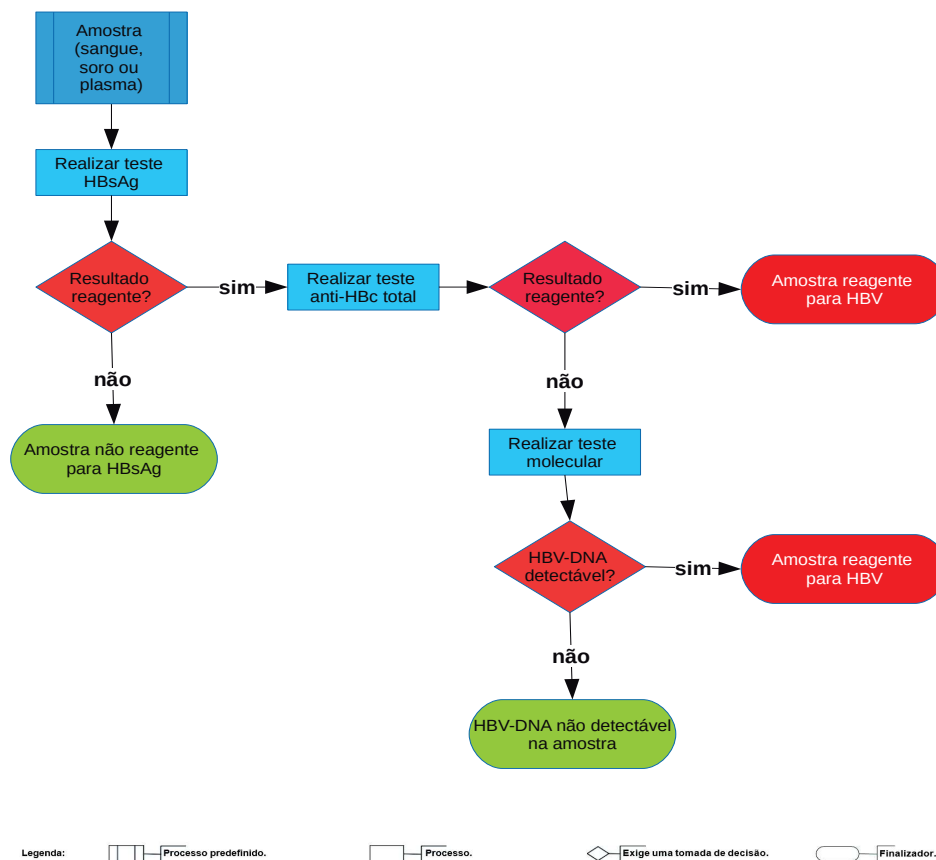
- › Nos casos de hepatite oculta, que ocorrem em aproximadamente 2,7% da população geral, em 12% das pessoas que usam drogas injetáveis, em 33% dos indivíduos com coinfecção HBV-HCV e em 58% dos hemodialisados.

- › 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 3 – Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B utilizando teste HBsAg e anti-HBc total

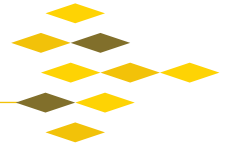


Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Indicação de uso

O Fluxograma 3 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, esse fluxograma não deve ser usado em indivíduos menores de 18 meses de idade, e os resultados devem ser avaliados com cuidado em indivíduos imunossuprimidos/imuno-deprimidos.
- › Esse 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, coletar uma nova amostra após 30 dias e repetir o fluxograma.



Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 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 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 resultado reagente no imunoensaio para a detecção do anti-HBc total será 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 emitido 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 imunoensaio para a detecção do anti-HBc total será definida como: **“Amostra não reagente para o anti-HBc total”**.

Se o HBV-DNA não for detectado na amostra, o laudo será liberado como: **“HBV-DNA não detectável na amostra”**. O laudo também 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 será definida como: **“Amostra com HBV-DNA detectável”**. O laudo com resultado reagente para o HBsAg e com carga viral detectável deverá ser emitido 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* e 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 incluídos os seguintes avisos:

- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 anos de idade (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos Crie, sendo in-

dicada 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, 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 diagnóstica, caberá ao médico definir o encaminhamento do paciente, conforme o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para para Hepatite B e Coinfecções” (BRASIL, 2017c).

Considerações para o uso do fluxograma

O Fluxograma 3 não será 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, em 12% das pessoas que usam drogas injetáveis, em 33% dos indivíduos com coinfecção HBV-HCV e em 58% dos hemodialisados.
- › 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 100 UI/mL) para a confirmação diagnóstica de um caso de IOB. Os indivíduos com maior probabilidade de apresentarem IOB são pessoas que usam drogas injetáveis, portadores de HCV, hemodialisados e indivíduos residentes em áreas endêmicas para a infecção pelo HBV que apresentarem o HBsAg não reagente.

Indicação de uso

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



Laudo

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 será definida 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 será definida 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”**.

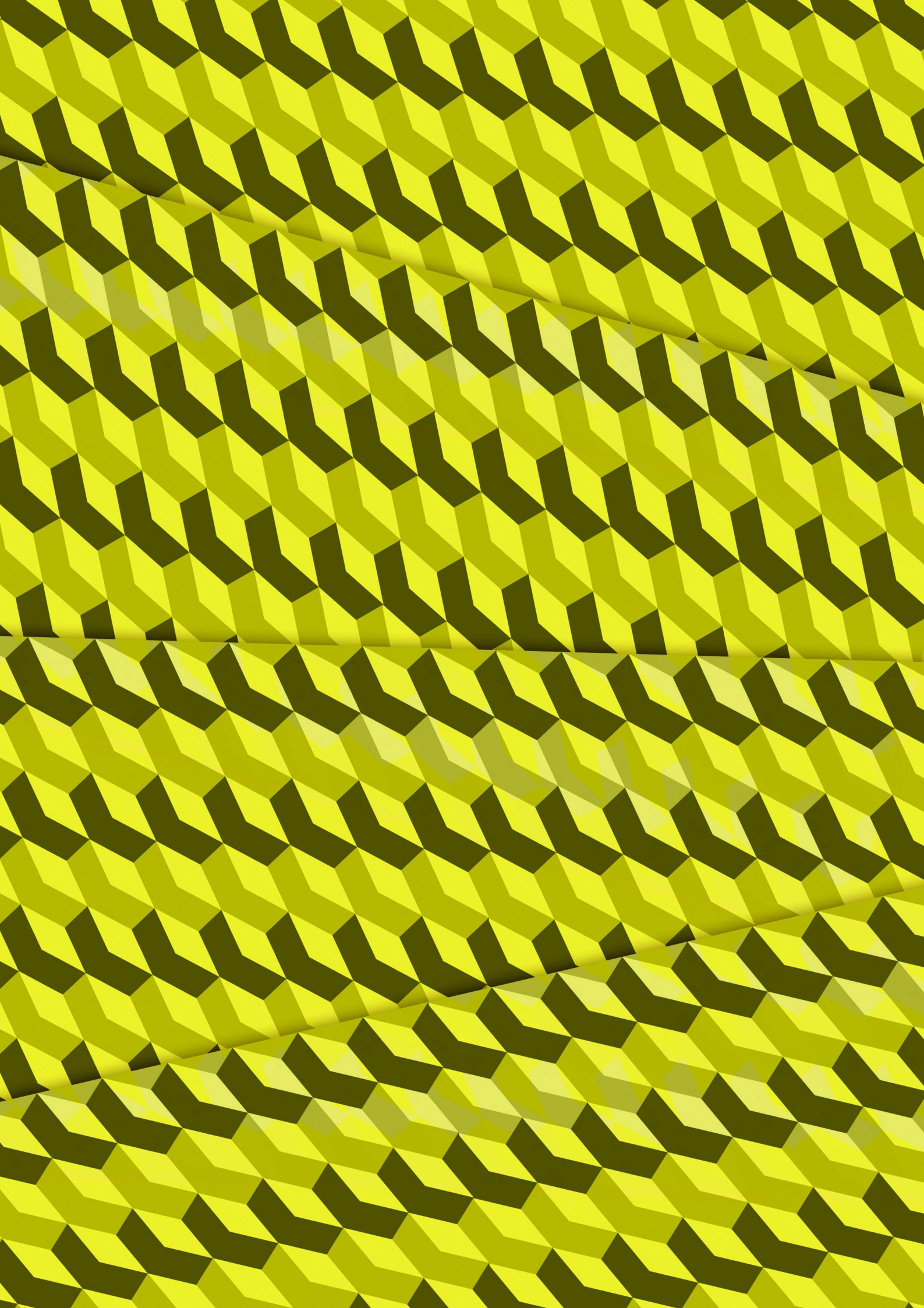
Além das informações citadas anteriormente, os laudos devem conter os resultados de todos os testes realizados, incluindo valores de *cut-off* e carga viral, e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

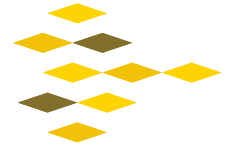
No campo de observações, deverão ser incluídos os seguintes avisos:

- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, 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 saúde. As presentes orientações são indicadas apenas para indivíduos com suspeita de infecção pelo HBV e com resultado prévio não reagente para HBsAg.





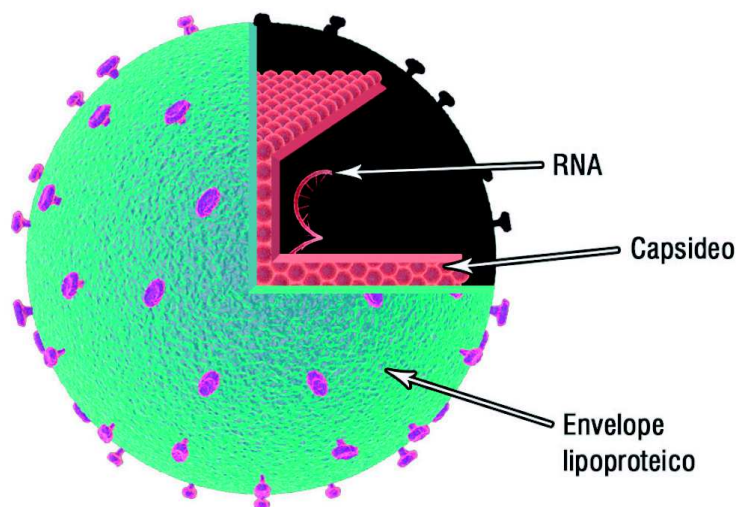
10. VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

O HCV foi identificado por Choo e colaboradores, em 1989, nos Estados Unidos, sendo 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 usam drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes e complexos vitamínicos), inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack), e que compartilham os respectivos 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 da hepatite C é rara quando comparada à da hepatite B. Entretanto, já se demonstrou que gestantes com carga viral do HCV elevada ou coinfectadas pelo HIV apresentam maior risco de transmissão da doença para os recém-nascidos. A cronificação da doença 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 dos pacientes evoluem de forma mais lenta e talvez nunca desenvolvam 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*, da família *Flaviridae*. A partícula viral (Figura 13) 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: BRASIL, 2014.

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**⁶, e codifica uma única ORF de 3006-3037 códons. Na porção final 3' do genoma há uma NTR (Figura 14).

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)



Fonte: Adaptado de RICE, 2011.

Nota: O esquema mostra as proteínas estruturais e não estruturais do vírus após o processamento.

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 de 15% a 25% de suas sequências nucleotídicas (MESSINA et al., 2015; 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 Coinfecções” (BRASIL, 2017d).

10.3 Ciclo replicativo

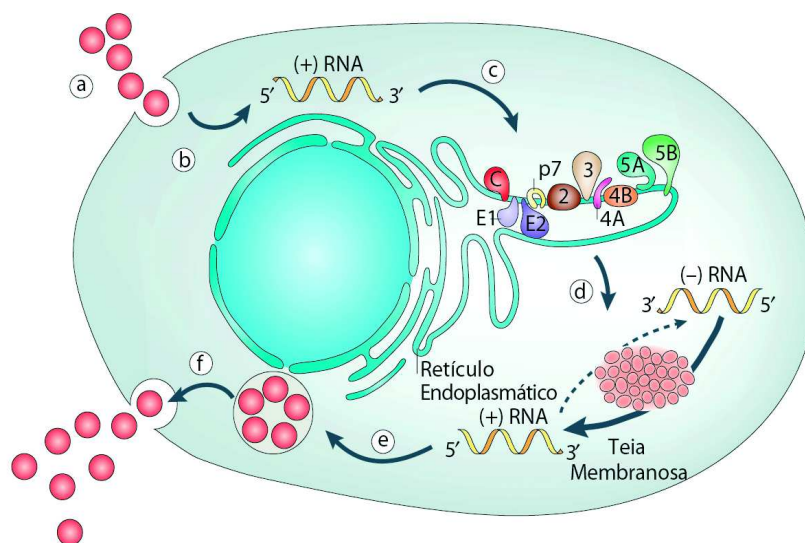
O modo de entrada do HCV na célula não está completamente elucidado, mas é um processo complexo que requer a ação coordenada de diversas proteínas do hospedeiro, incluindo as glicosaminoglicanas (GAG), o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR, do inglês *low-density lipoprotein receptor*), o receptor de lipoproteína de alta densidade SR-BI, CD81, e duas proteínas de junção, a claudina-1 (CLDN1) e a 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 o 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 dez 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 na 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 significativo 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; PAWLITSKY, 2012).

Os estágios tardios do ciclo do HCV não estão completamente elucidados. No entanto, sabe-se que a montagem e a 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 conduzido ao core pela NS5B, além de ocorrer uma interação com NS5A. A interação NS5A-core aciona a formação do nucleocapsídeo. 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 15.

Figura 15. Ciclo replicativo do vírus da hepatite C (HCV)



Fonte: Adaptado de MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007.

Notas: (a) Contato de 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.



10.4 História natural da doença

A transmissão do HCV ocorre, primariamente, por via parenteral. Desde o advento da testagem das bolsas de sangue, a transmissão por meio do sangue e seus derivados foi praticamente eliminada em países desenvolvidos. Hoje, a epidemia continua se espalhando, principalmente, entre as pessoas que compartilham seringas, agulhas e outros instrumentos para uso de drogas. Sob algumas condições, as transmissões **iatrogênica**⁶, nosocomial, sexual e vertical podem ocorrer (DUSTIN; RICE, 2007).

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica, com cerca de 80% de 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 (BRASIL, 2017d).

A persistência da infecção pelo HCV pode estar relacionada à grande variabilidade genética do vírus, que permitiria ao vírus escapar à resposta imune do hospedeiro. A via de contaminação também é um fator importante para definir a história natural da doença. Pacientes infectados por transfusão sanguínea evoluíram mais frequentemente para as formas crônicas da doença do que aqueles infectados por outras vias. A infecção crônica se desenvolve ao longo de 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, supõe-se que o dano hepático ocorra, primariamente, por ação de mecanismos imunológicos (STRAUSS, 2013).

10.5 Resposta imune

O HCV pode 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 efeitos da terapia e estabelecer infecções crônicas (REHERMANN; NASCIMBENI, 2005).

Os pacientes que se recuperam espontaneamente da infecção pelo HCV são aqueles que estabelecem respostas imunes fortes, as quais podem ser prontamente detectadas no sangue. Pacientes que desenvolvem doenças crônicas apresentam respostas imunes localizadas ou transientes, baseadas em células T. Os anticorpos contra as proteínas de envelope podem estar associados à modulação dos níveis circulantes de vírus. No entanto, ainda não foi possível relacionar 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; NASCIMBENI, 2005).

10.6 Diagnóstico

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

Os imunoenaios 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 imunoenasão e é um indicador da presença de infecção ativa, podendo ser utilizado para confirmar o resultado da pesquisa de anticorpos.

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

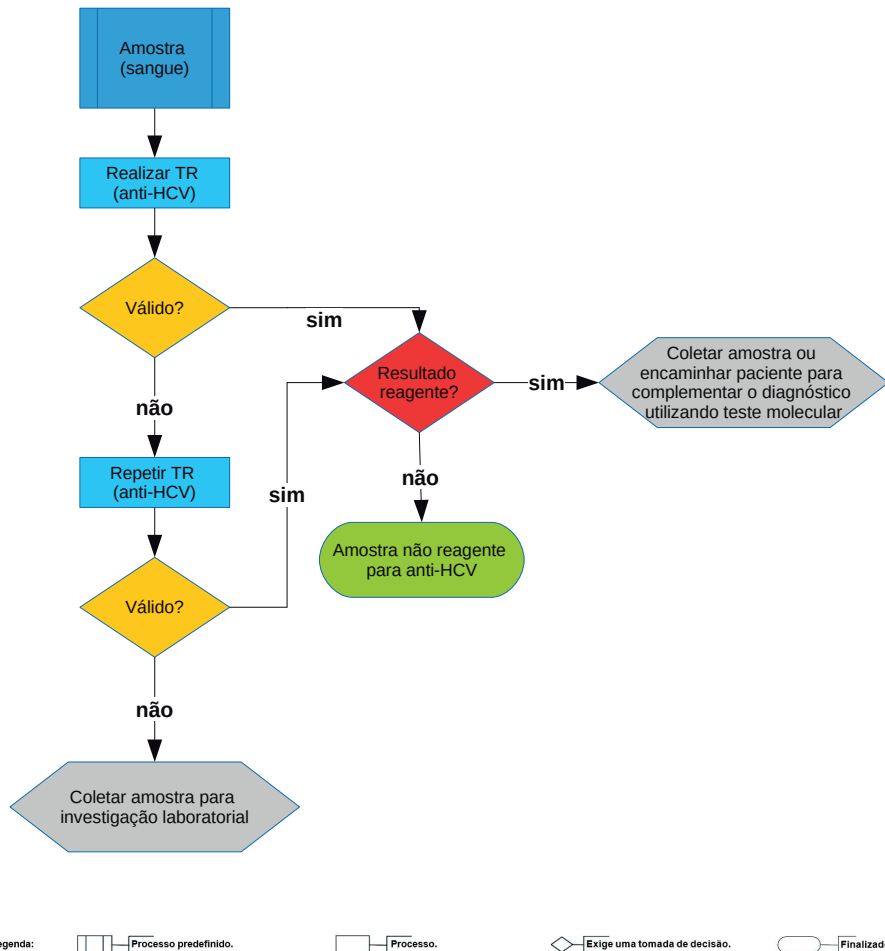
Os fluxogramas propostos a seguir incorporaram as considerações acima descritas, com o intuito de propiciar, o mais precocemente possível, a detecção da infecção pelo HCV em indivíduos com doença crônica e aguda e, conseqüentemente, o seu encaminhamento ao serviço de assistência médica.

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, esses 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. Esse fluxograma é indicado para uso em serviços de saúde e assistência, permitindo a investigação inicial da infecção pelo HCV.



Figura 16. Fluxograma 4 – Investigação inicial da infecção pelo HCV utilizando testes rápidos (TR anti-HCV)



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Indicação de uso

O Fluxograma 4 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, coletar uma nova amostra após 30 dias e repetir a testagem.

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 é proposto para 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 que está sendo testado e para o profissional executa o teste.

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

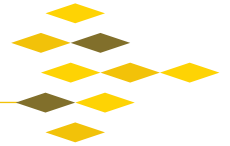
Para mais informações sobre a execução de TR distribuídos pelo Ministério da Saúde, acesse o Telelab (www.telelab.aids.gov.br).

Laudo

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 emitido 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 emitido 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 incluídos os seguintes avisos:

- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, 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

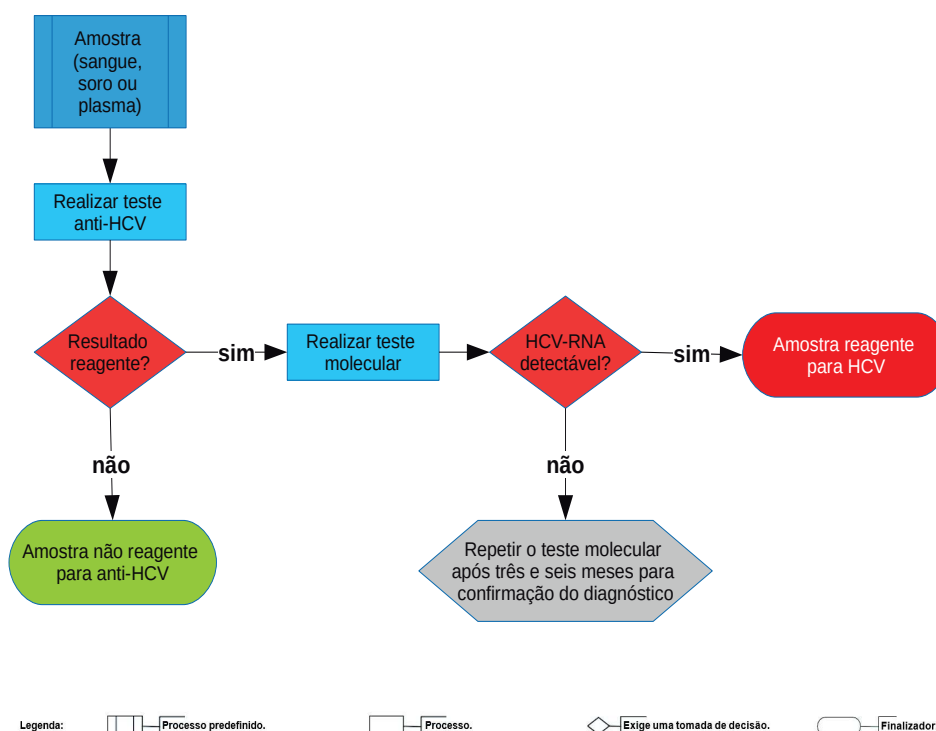
O resultado reagente na pesquisa pelo anti-HCV em uma amostra representa uma evidência de contato prévio com o HCV. Sabe-se que cerca de 80% dos infectados pelo HCV se tornarão portadores crônicos da infecção. Por esse motivo, o resultado da pesquisa pelo anti-HCV deverá ser complementado com a utilização de um teste 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 necessita 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 17) emprega um imunoensaio 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 5 - Diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C utilizando teste para detecção do anti-HCV e teste molecular (HCV-RNA)

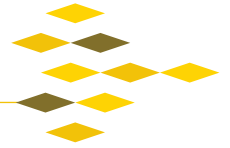


Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Indicação de uso

O Fluxograma 5 deve ser utilizado quando houver uma solicitação para “sorologia da hepatite C” ou “diagnóstico de HCV”, ou mesmo “sorologia de hepatite”. Esse fluxograma é 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 testes pode se dar em virtude de uma resolução natural da doença.



Laudos

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 anti-HCV será definida como: **“Amostra não reagente para o anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)”**. O laudo deverá ser emitido 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 imunoensaio 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 será definida 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 será definida como: **“Amostra com HCV-RNA detectável”**. O laudo com resultado reagente para o anti-HCV e com carga viral detectável deverá ser emitido 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* e 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 incluídos os seguintes avisos:

- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, e para as situações previstas no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais”.

Desdobramentos do fluxograma

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 Hepatite C e Coinfecções” (BRASIL, 2017d).

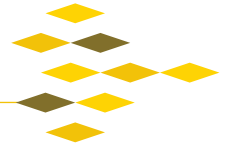
Considerações para o uso do fluxograma

- › O Fluxograma 5, 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 seja a via mais frequente de transmissão; no entanto a transmissão intrauterina também é possível (GOLDBERG; CHOPRA; O'DONOVAN, 2017; MACK et al., 2012; BRASIL, 2017e). Os principais fatores de risco associados à transmissão vertical do HCV são a viremia durante a gravidez ou no momento do parto, a coinfecção HCV/HIV e a infecção de células mononucleadas periféricas do sangue (PBMC, do inglês *peripheral blood mononuclear cell*). Mães com carga viral suprimida tem chances mínimas de transmitir o vírus (GOLDBERG; CHOPRA; O'DONOVAN, 2017).

A infecção em recém-nascidos normalmente tem curso assintomático, e boa parte dos infectados apresentam níveis apenas levemente elevados de aminotransferases. Por isso, indica-se 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 não necessariamente infectadas (GOLDBERG; CHOPRA; O'DONOVAN, 2017; MACK et al., 2012). Por isso, a orientação é de que o diagnóstico da infecção pelo HCV em indivíduos menores de 18 meses seja feito por meio de teste molecular. A detecção do HCV-RNA em duas testagens diferentes confirma a infecção. É recomendado que o primeiro teste seja feito a partir dos três meses de idade, com um intervalo de 6 a 12 meses para a segunda testagem. Após os 18 meses, recomenda-se realizar o teste para a detecção do anti-HCV (BRASIL, 2017e).



Indicação de uso

Essas 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 sabidamente infectadas pelo HCV.

Laudo

O laudo deverá ser emitido conforme as orientações constantes 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 será definida 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 será definida como: **“HCV-RNA não detectado na amostra”**. O laudo deverá ser emitido 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, incluindo valores de *cut-off* e a carga viral, e a unidade de medição do método utilizado, excetuando-se os resultados obtidos por testes cuja leitura é visual.

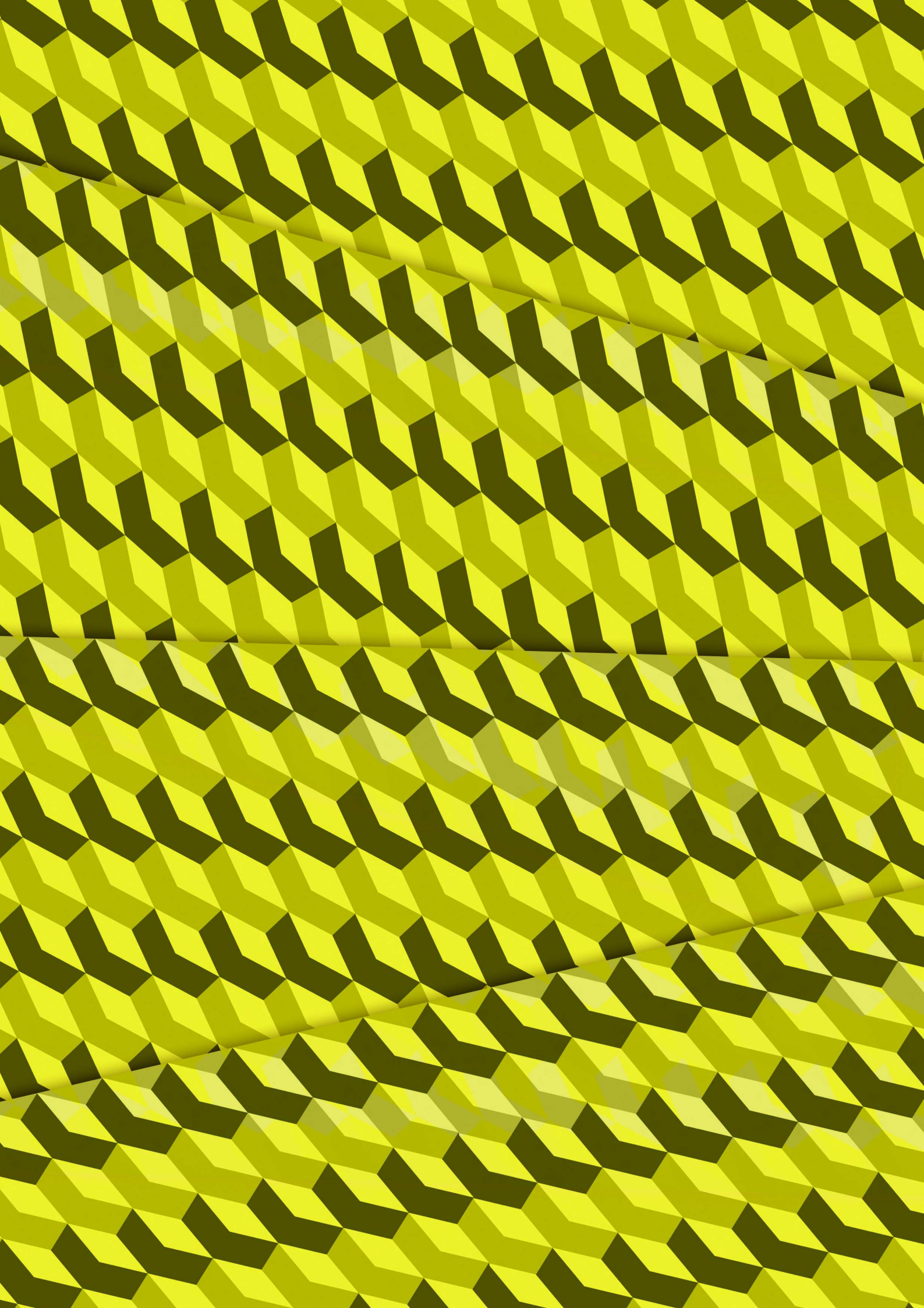
No campo de observações, deverão ser incluídos os seguintes avisos:

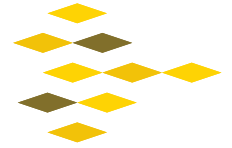
- › “A vacina contra a hepatite A faz parte do calendário de vacinação do SUS para crianças de 15 meses até 4 anos de idade (<http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>). Além disso, ela está disponível nos Crie, sendo indicada para as situações previstas no Manual dos Centros de Referência para 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, independentemente de idade e/ou condições de vulnerabilidade, e para as situações previstas no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais”.

Considerações no diagnóstico

- › Essas orientações são indicadas 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.
- › 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. 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 de 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 18). 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).

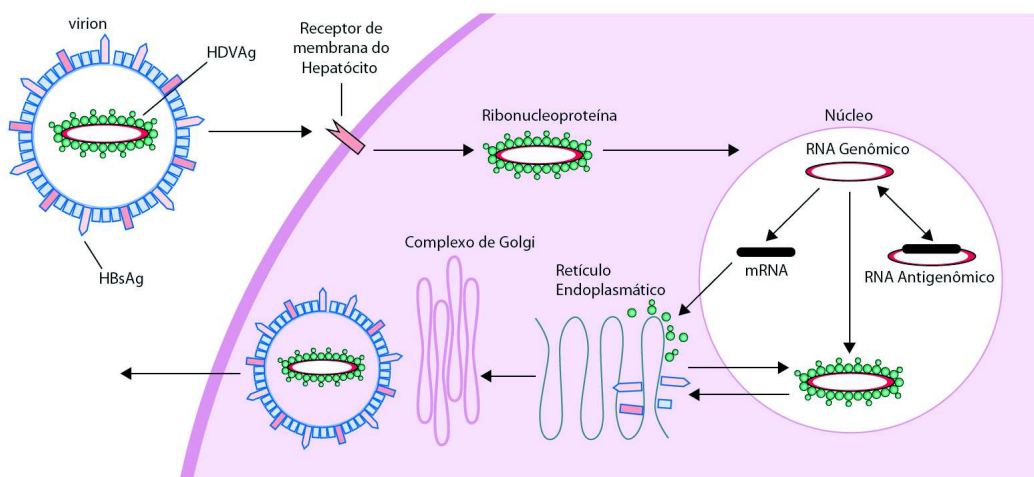
11.2 Variabilidade genética

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

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**⁶ viral é direcionada ao núcleo, onde é transcrita na forma de RNA antígenômico, 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 18 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 relacionada ao contato inicial com os vírus. Caso a infecção pelo HBV e pelo HDV seja simultânea, é denominada coinfecção. Caso uma pessoa, cronicamente infectada com o HBV, seja, posteriormente, infectada com o HDV, ocorre o fenômeno da superinfecção (ALVARADO-MORA et al., 2013; WHO, 2017b).

O resultado da coinfecção é um estado agudo das hepatites B e D. O tempo de incubação é dependente do título do inóculo inicial e, normalmente, a coinfecção é um estado autolimitado. Menos de 5% das pessoas coinfetadas 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 da doença, os sintomas clínicos desaparecem após esse intervalo de tempo.

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% e 20%, sendo cerca de dez vezes maior que na hepatite B isoladamente (WHO, 2017b).

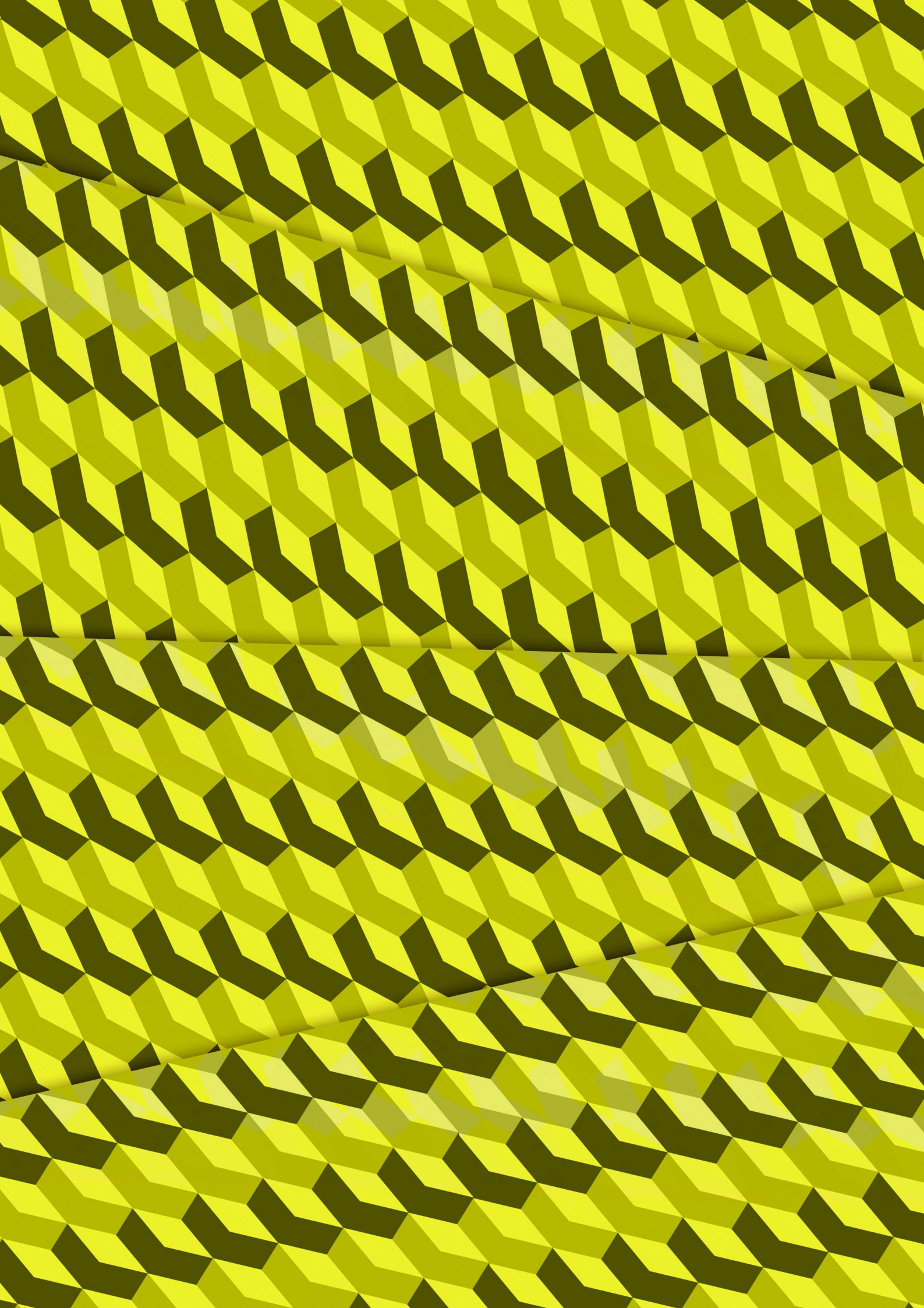
11.5 Resposta imune

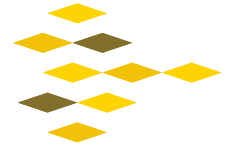
A resposta imune durante a infecção pelo vírus da hepatite D ainda não foi totalmente compreendida. A patogenia é mediada pelo sistema imune, o qual é responsável pelos efeitos citotóxicos no fígado do infectado. O HDV-Ag é capaz de estimular uma resposta humoral IgM e IgG. Estudos em chimpanzés demonstram que a infecção resolvida pelo HDV é capaz de conferir proteção contra uma reinfeção 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 residam ou tenham estado em áreas endêmicas para esse agravo.





12. VÍRUS DA HEPATITE E (HEV)

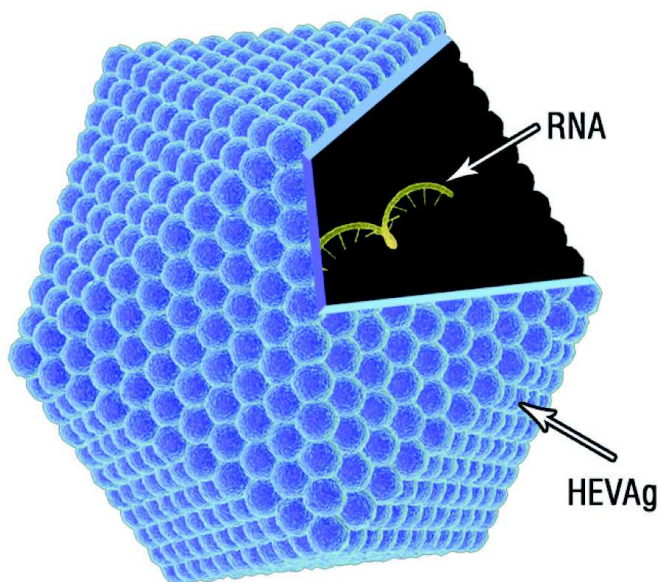
O HEV é um vírus de transmissão fecal-oral. Essa via de transmissão favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento, nos quais a contaminação dos reservatórios de água mantém a cadeia de transmissão da doença. A transmissão interpessoal não é comum. Em alguns casos, os fatores de risco 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 (BRASIL, 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 19) (MIRAZO et al., 2014; FOCCACIA, 2007).

O genoma é formado por uma fita simples de RNA positiva, com cerca de 7.200 nucleotídeos, que apresenta três fases de leitura aberta (ORF) descontínuas e parcialmente sobrepostas. 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 **epitopos**⁶ 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)



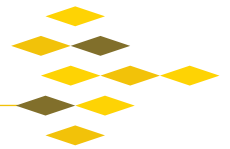
Fonte: BRASIL, 2014.

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).

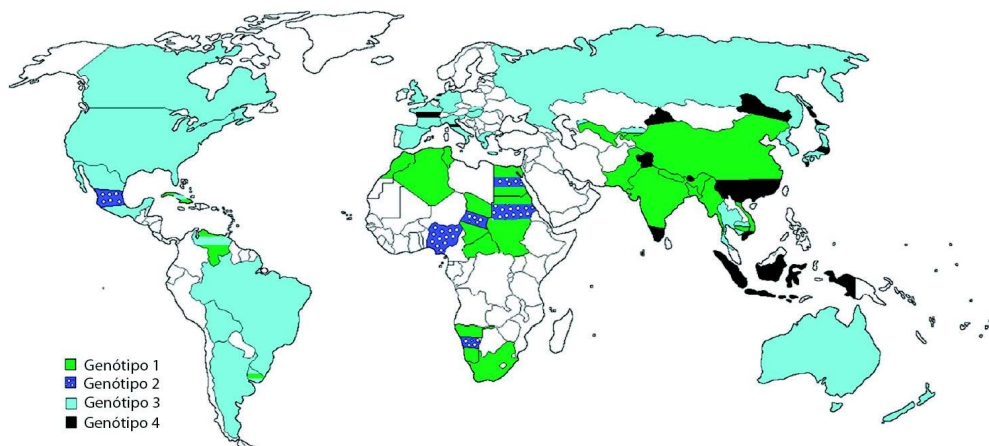
A infecção pelos genótipos 1 e 2 do HEV é considerada uma antroponose, classe de doenças em que o ser humano é o único reservatório, suscetível e hospedeiro. Já a infecção pelo genótipo 3 é uma enzoonose, doença infecciosa de animais de uma área específica ou constantemente presente nesta; e a infecção pelo genótipo 4 é uma zoonose, doença que pode ser transmitida aos seres humanos pelos 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. Também se relataram pequenos surtos de HEV em Cuba e casos esporádicos 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 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 sejam 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 20) (GONÇALES, 2013; MIRAZO et al., 2014; PARVEZ, 2013).

Figura 20. Distribuição geográfica dos principais genótipos do vírus da hepatite E (HEV)

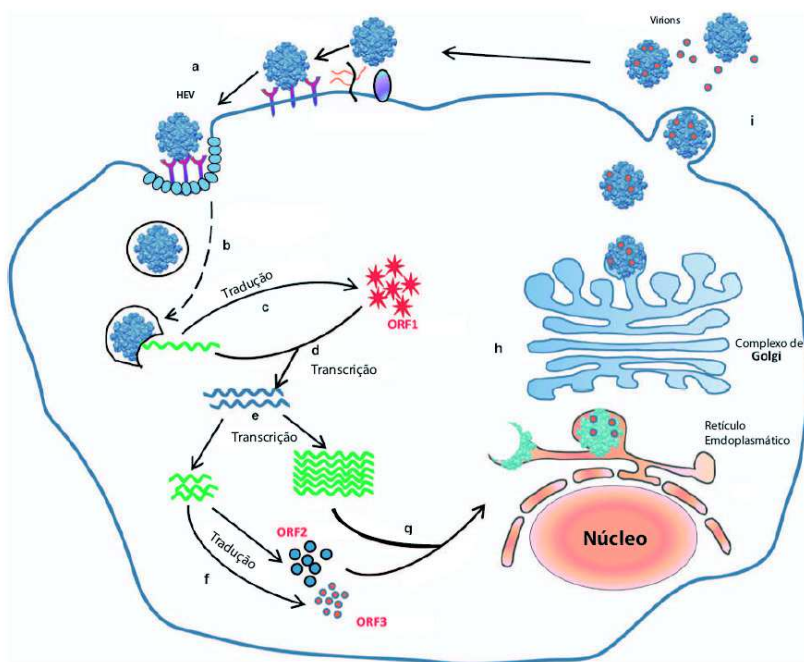


Fonte: Adaptado de MIRAZO et al., 2014.

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. Ainda não está ainda bem definido o modo como a partícula viral deixa a célula infectada (Figura 21) (CAO; MENG, 2012; GONÇALES, 2013).

Figura 21. Ciclo replicativo do vírus da hepatite E (HEV)



Fonte: 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 alimentar-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 de 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 relatam 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 (pela ingestão de água e alimentos contaminados), o vírus 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, 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 reinfeção 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 epitopos 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 ORF2 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).

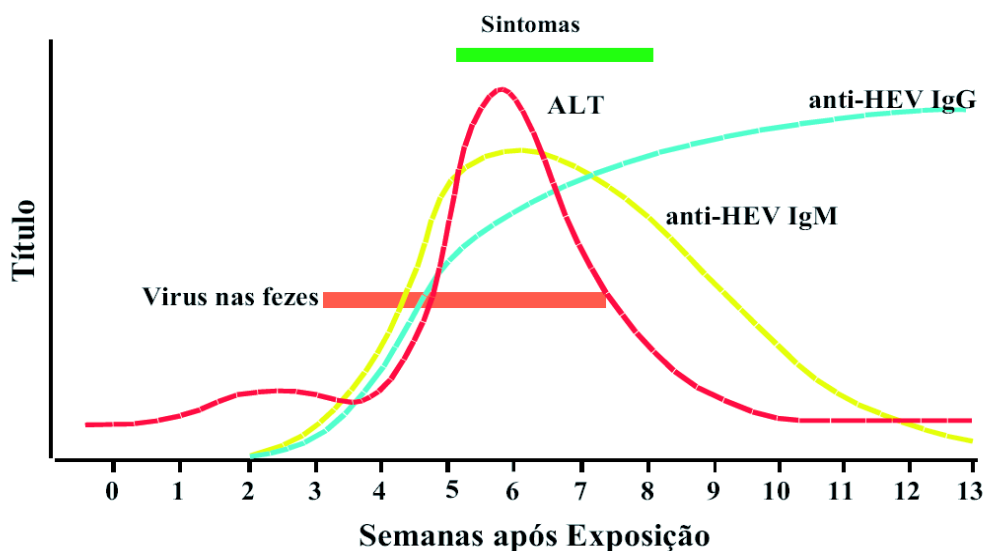
O teste para a pesquisa de anticorpos IgM anti-HEV pode ser usado para o diagnóstico da infecção recente pelo HEV. Anticorpos IgG anti-HEV são encontrados desde o início da infecção, com pico entre 30 e 40 dias após a fase aguda da doença, e podem persistir por até 14 anos (GONÇALES, 2013; MIRAZO et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

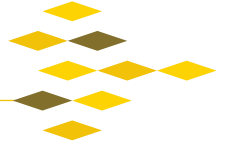
A suspeita diagnóstica de HEV em áreas não endêmicas deve basear-se na exclusão dos agentes das hepatites A, B e C, além dos vírus Epstein-Barr e citomegalovírus. O histórico de viagens, a procedência de regiões endêmicas para o HEV e a ocorrência de epidemias que têm como fonte de contágio os reservatórios de água devem ser interpretados como indícios importantes de aquisição de infecção por HEV (GONÇALES, 2013).

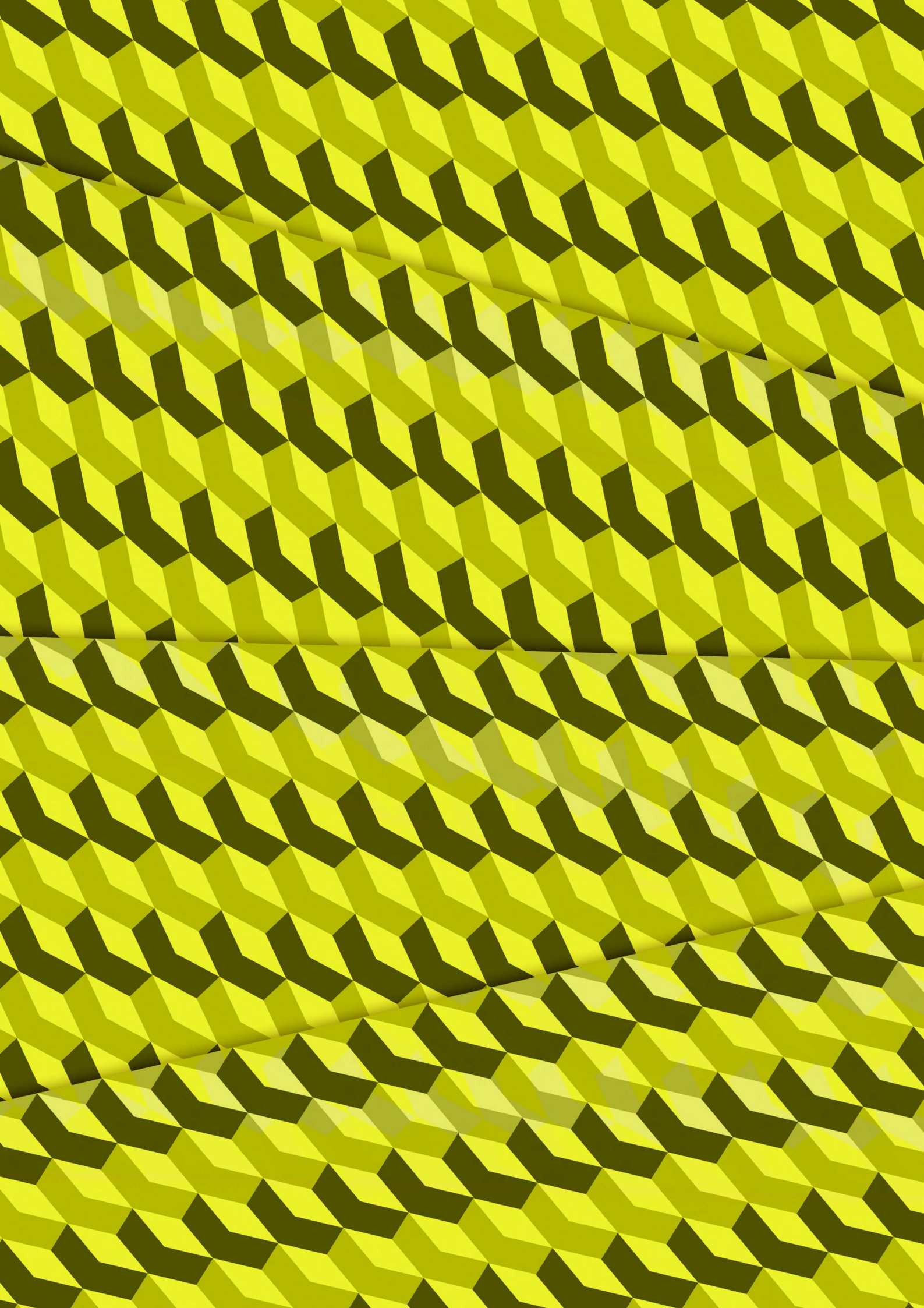
A Figura 22 mostra a dinâmica dos principais marcadores utilizados no diagnóstico da infecção pelo HEV.

Figura 22. Dinâmica dos principais marcadores utilizados no diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite E (HEV)



Fonte: GONÇALVES, 2013.







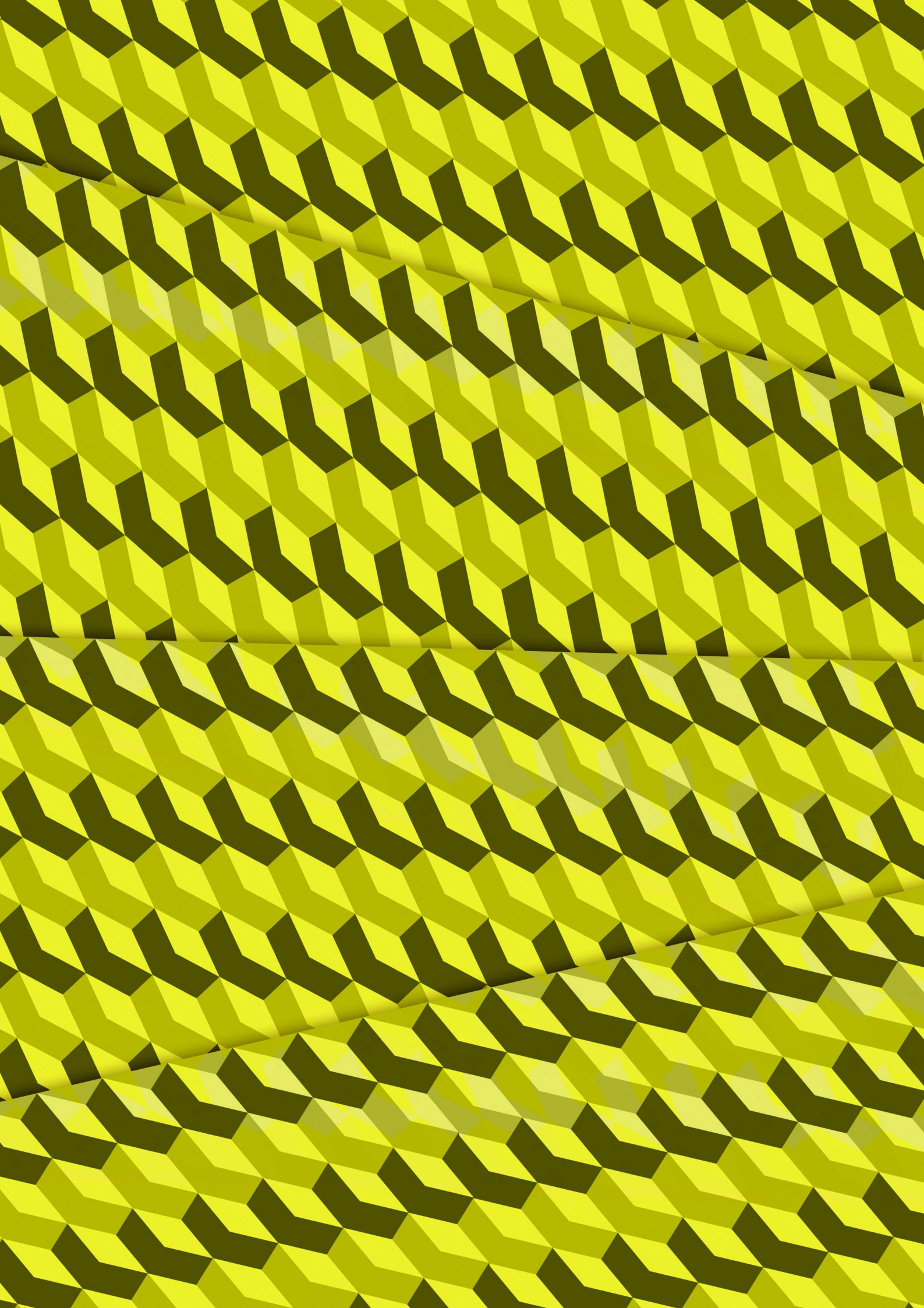
13. SISTEMATIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS

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) |
| "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: DIAHV/SVS/MS.





14. 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 ¹ |
| 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 ¹ |

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

¹O diagnóstico somente será confirmado após soroconversão para anti-HCV, a qual irá depender da janela imunológica (período de até 90 dias).

Em caso de suspeita de infecção pelo HEV, a unidade solicitante deverá entrar em contato com o DIAHV pelo e-mail clab@aims.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).





15. 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 produzam ou, potencialmente, possam 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 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, o profissional liberal deve se cadastrar como profissional de saúde, mas se for um profissional vinculado a alguma instituição/empresa, deve providenciar o 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://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, e a notificação avulsa, em <http://www.anvisa.gov.br/sistec/notificacaoavulsa/notificacaoavulsa1.asp>.





16. REFERÊNCIAS

ABBAS, Z.; AFZAL, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. **World journal of hepatology**, [S.l.], v. 5, n. 12, p. 666-75, 27 dez. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879688/>>. Acesso em: 29 maio 2018.

ALVARADO-MORA, M. V. et al. An update on HDV: Virology, pathogenesis and treatment. **Antiviral Therapy**, [S.l.], v. 18, n. 3 Pt B, p. 541-8, 2013. Disponível em: <<https://www.int-medpress.com/serveFile.cfm?sUID=68afc346-72f4-482e-b40b-2b14cbf5c37d>>. Acesso em: 29 maio 2018.

ARAÚJO, N. M. et al. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of Hepatitis B virus. **Archives of virology**, [S.l.], v. 149, n. 7, p. 1383-95, jul. 2004. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-003-0269-4>>. Acesso em: 29 maio 2018.

ASHFAQ, U. A et al. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. **Virology journal**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 161, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477382>>. Acesso em: 29 maio 2018.

ASPINALL, E. J. et al. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. **Occupational medicine**, [S.l.], v. 61, n. 8, p. 531-40, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114089>>. Acesso em: 29 maio 2018.

BARON, J. L. et al. Activation of a Nonclassical NKT Cell Subset in a Transgenic Mouse Model of Hepatitis B Virus Infection. **Immunity**, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 583-594, 4 abr. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879688/>>. Acesso em: 29 maio 2018.

BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F.-L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of hepatology**, [S.l.], v. 53, n. 3, p. 583-585, set. 2010. Disponível em: <[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00474-5/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00474-5/abstract)>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 278, n. 43, p. 41624-30, out. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913001>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 40, n. 3, p. 788-793, 1 mar. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880394>>. Acesso em: 29 maio 2018.

BLANCHARD, E. et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. **Journal of virology**, [S.l.], v. 80, n. 14, p. 6964-72, jul. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1489042/>>. Acesso em: 29 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

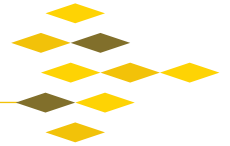
_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017c.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017e.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Telelab - Diagnóstico de Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.



CALIENDO, A. M. et al. Multilaboratory evaluation of real-time PCR tests for hepatitis B virus DNA quantification. **Journal of clinical microbiology**, [S.l.], v. 49, n. 8, p. 2854-8, ago. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147738/>> Acesso em: 29 maio 2018.

CAO, D.; MENG, X.-J. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. **Emerging Microbes & Infections**, [S.l.], v. 1, n. 8, p. e17, 22 ago. 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/emi20127>>. Acesso em: 29 maio 2018.

CHEVALIEZ, S.; PAWLITSKY, J.-M. Virology of hepatitis C virus infection. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, [S.l.], v. 26, n. 4, p. 381-389, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199498>>. Acesso em: 29 maio 2018.

CHEVALIEZ, S.; RODRIGUEZ, C.; PAWLITSKY, J.-M. New Virologic Tools for Management of Chronic Hepatitis B and C. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 142, n. 6, p. 1303-13.e1, maio 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537437>>. Acesso em: 29 maio 2018.

CIANCIO, A.; RIZZETTO, M. Chronic hepatitis D at a standstill: where do we go from here? **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 68-71, 10 jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019153>>. Acesso em: 29 maio 2018.

CUTHBERT, J. A. Hepatitis A: old and new. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 38-58, jan. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148002>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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. 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**, [S.l.], v. 13, n. 9, p. e12274, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282422>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 50, n. 6, p. 2114-17, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403428>>. Acesso em: 29 maio 2018.

DUSTIN, L. B.; RICE, C. M. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. **Annual review of immunology**, [S.l.], v. 25, p. 71-99, jan. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17067278>>. Acesso em: 29 maio 2018.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). **Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men** [on-line]. 19 maio 2017. Disponível em: <<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-hepatitis-outbreaks-eueea-mostly-affecting-men-who-have-0>>. Acesso em: 17 abr. 2018.

ECHEVARRÍA, J.-M. Light and Darkness: Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among the General Population. **Scientifica**, [S.l.], v. 2014, p. 481016, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672733>>. Acesso em: 29 maio 2018.

EVANS, M.; HAHN, T. VON; TSCHERNE, D. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. **Nature**, [S.l.], v. 446, n. 7137, p. 801-5, abr. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325668>>. Acesso em: 29 maio 2018.

FERREIRA, R. C. et al. Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. **Journal of medical virology**, [S.l.], v. 81, n. 4, p. 602-9, abr. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235862>>. Acesso em: 29 maio 2018.

FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields' Virology**. 5. ed. [S.l.]: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

FRANCISCUS, A.; HIGHLEYMAN, L. HCV diagnostic tools: HCV Viral Load Tests. **HCSP Fact Sheet**, [S.l.], p. 1-3, 2014. Disponível em: <http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/viralload.pdf>. Acesso em: 29 maio 2018.

FUNG, J. et al. Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance: Relationship to Hepatitis B e-Antigen Seroclearance and Hepatitis B e-Antigen-Negative Hepatitis. **The American journal of gastroenterology**, [S.l.], v. 109, n. 11, p. 1764-70, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244963>>. Acesso em: 29 maio 2018.

GASPAR, A. M. C.; VITRAL, C. LA.; DE OLIVEIRA, J. M. Biologia Molecular do Vírus da Hepatite A. In: FOCCACIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. ed. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 249-55.

GERLICH, W. H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. **Virology journal**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 239, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870415>>. Acesso em: 29 maio 2018.



GHAMARI, S. et al. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients with unusual clinical pictures. **Hepatitis monthly**, [S.l.], v. 13, n. 8, p. e6731, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24098308>>. Acesso em: 29 maio 2018.

GOLDBERG, E.; CHOPRA, S.; O'DONOVAN, D. J. **Vertical transmission of hepatitis C virus**. Up To Date [on-line]. Última atualização: 29 nov. 2017. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/vertical-transmission-of-hepatitis-c-virus>>. Acesso em: 17 abr. 2018.

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. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 973-85.

GONÇALVES JUNIOR, F. L. Hepatite por Vírus B: História Natural da Infecção. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 327-39.

GUIDOTTI, L. G. et al. Intracellular Inactivation of the Hepatitis B Virus by Cytotoxic T Lymphocytes. **Immunity**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 25-36, 1 jan. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574849>>. Acesso em: 29 maio 2018.

_____. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. **Science**, [S.l.], v. 284, n. 5415, p. 825-9, 30 abr. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221919>>. Acesso em: 29 maio 2018.

GÜNTHER, S. Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants. **Journal of Clinical Virology**, [S.l.], v. 36, p. S3-S11, 5 maio 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831690>>. Acesso em: 29 maio 2018.

HADZIYANNIS, S. J. Review: hepatitis delta. **J Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 289-98, abr. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9195369>>. Acesso em: 29 maio 2018.

HUGHES, S. A.; WEDEMEYER, H.; HARRISON, P. M. Hepatitis delta virus. **The Lancet**, [S.l.], v. 378, n. 9785, p. 73-85, 2 jul. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511329>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 49, n. 9, p. 3215-21, set. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795507>>. Acesso em: 29 maio 2018.

JACKA, B. et al. Sequencing of the Hepatitis C Virus: A Systematic Review. **PloS one**, [S.l.], v. 8, n. 6, p. e67073, 27 jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694929/>>. Acesso em: 29 maio 2018.

JONAS, M. M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. **Liver international**, [S.l.], v. 29, Suppl. 1, p. 133-9, jan. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207977>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 167, n. 12, p. 6701-5, 15 dez. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739482>>. Acesso em: 29 maio 2018.

KAWATANI, T. et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 67, n. 1, p. 45-50, jul. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553266>>. Acesso em: 29 maio 2018.

KHUDYAKOV, Y.; KAMILI, S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. **Virus Research**, [S.l.], v. 161, n. 1, p. 84-92, out. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704091>>. Acesso em: 29 maio 2018.

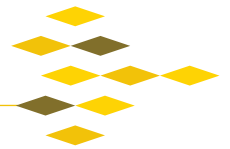
KHURROO, M. S. Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. **Virus Research**, [S.l.], v. 161, n. 1, p. 3-14, out. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320558>>. Acesso em: 29 maio 2018.

KIM, C. W.; CHANG, K.-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. **Clinical and molecular hepatology**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 17-25, mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23593605>>. Acesso em: 29 maio 2018.

KOUTSOUDAKIS, G. et al. Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses. **Journal of virology**, [S.l.], v. 80, n. 11, p. 5308-20, jun. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699011>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 99, n. 7, p. 2324-30, 1 abr. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895763>>. Acesso em: 29 maio 2018.

LEE, J. M.; AHN, S. H. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. **World journal of gastroenterology**, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 283-9, 21 jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022287/>>. Acesso em: 29 maio 2018.



LEMON, S. M. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. **Clinical chemistry**, [S.l.], v. 43, n. 8, Pt 2, p. 1494-9, ago. 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9265900>>. Acesso em: 29 maio 2018.

LIANG, T. J. Hepatitis B: the virus and disease. **Hepatology**, [S.l.], v. 49, n. 5, p. S13-21, maio 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399811>>. Acesso em: 29 maio 2018.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nature reviews Microbiology**, [S.l.], v. 11, n. 10, p. 688-700, 10 set. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018384>>. Acesso em: 29 maio 2018.

LUPBERGER, J. et al. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. **Nature medicine**, [S.l.], v. 17, n. 5, p. 589-95, maio 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516087>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 54, n. 6, p. 838-55, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487950>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MARUYAMA, T. et al. The serology of chronic hepatitis B infection revisited. **The Journal of clinical investigation**, [S.l.], v. 91, n. 6, p. 2586-95, jun. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514870>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MATHENY, S. C.; KINGERY, J. E. Hepatitis A. **American family physician**, [S.l.], v. 86, n. 11, p. 1022-27, dez. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198670>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MATHEW, B. C.; BIJU, R. S.; THAPALIA, N. An overview of electrochemiluminescent (ECL) technology in laboratory investigations. **Kathmandu University medical journal**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 91-3, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401954>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 108, n. 3, p. 386-89, maio 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762013000300386>. Acesso em: 29 maio 2018.

MCCLARY, H. et al. Relative Sensitivity of Hepatitis B Virus and Other Hepatotropic Viruses to the Antiviral Effects of Cytokines. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 74, n. 5, p. 2255-64, 1 mar. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666256>> Acesso em: 29 maio 2018.

MEHTA, S. H. et al. Protection against persistence of hepatitis C. **Lancet**, [S.l.], v. 359, n. 9316, p. 1478-83, 27 abr. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988247>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MELLO, F. C. A. et al. Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates. **BMC microbiology**, [S.l.], v. 7, p. 103, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036224>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, [S.l.], v. 61, n. 1, p. 77-87, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069599>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MIRAZO, S. et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepatic Medicine Evidence and Research**, [S.l.], v. 6, p. 45-59, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966702>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MONAZAHIAN, M. et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. **Journal of medical virology**, [S.l.], v. 57, n. 3, p. 223-9, mar. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022791>>. Acesso em: 29 maio 2018.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature reviews Microbiology**, [S.l.], v. 5, n. 6, p. 453-63, jun. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487147>>. Acesso em: 29 maio 2018.

NAINAN, O. V et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: A molecular approach. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 63-79, jan. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418523>>. Acesso em: 29 maio 2018.

NETTO, G. J.; SAAD, R. D.; DYSERT, P. A. Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 379-83, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1214554/>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 47, n. 10, p. 1312-4, 15 nov. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840075>>. Acesso em: 29 maio 2018.

NGUYEN, T.; LOCARNINI, S. Hepatitis: Monitoring drug therapy for hepatitis B—a global challenge? **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.l.], v. 6, n. 10, p. 565-7, 2009. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.160>>. Acesso em: 29 maio 2018.



OCANA, S. et al. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. **World journal of gastroenterology**, [S.l.], v. 17, n. 12, p. 1553-7, 28 mar. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472120>>. Acesso em: 29 maio 2018.

PARVEZ, M. K. Chronic hepatitis E infection: risks and controls. **Intervirolology**, [S.l.], v. 56, n. 4, p. 213-6, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/349888>>. Acesso em: 29 maio 2018.

PEREIRA, L. M. B.; XIMENES, R. A. DE A.; MOREIRA, R. C. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**. Recife: Universidade de Pernambuco, 2010.

PILERI, P. et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. **Science**, New York, v. 282, n. 5390, p. 938-41, out. 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794763>>. Acesso em: 29 maio 2018.

PLOSS, A. et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. **Nature**, [S.l.], v. 457, n. 7231, p. 882-6, fev. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182773>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 96, n. 3, p. 1527-34, set. 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544809>>. Acesso em: 29 maio 2018.

_____. 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**, [S.l.], v. 2, n. 10, p. 1104-8, out. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8837608>>. Acesso em: 29 maio 2018.

REHERMANN, B.; NASCIMBENI, M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. **Nature reviews Immunology**, [S.l.], v. 5, n. 3, p. 215-29, mar. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738952>>. Acesso em: 29 maio 2018.

RICE, C. M. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. **Topics in anti-viral medicine**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 117-20, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946389>>. Acesso em: 29 maio 2018.

SABLON, E.; SHAPIRO, F. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. **International journal of medical sciences**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 8-16, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1142219/>>. Acesso em: 29 maio 2018.

SCALIONI, L. DE P. et al. Performance of rapid hepatitis C virus antibody assays among high- and low-risk populations. **Journal of clinical virology**, [S.l.], v. 60, n. 3, p. 200-5, 1 jul. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794796>>. Acesso em: 29 maio 2018.

SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nature medicine**, [S.l.], v. 19, n. 7, p. 837-49, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836234>>. Acesso em: 29 maio 2018.

SEEGER, C.; MASON, W. S. Hepatitis B Virus Biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [S.l.], v. 64, n. 1, p. 51-68, 1 mar. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704474>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 8, p. 431-439, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-86702004000600007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 maio 2018.

SITNIK, R.; PINHO, J. R. R. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 42, n. 6, p. 2455-60, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184419>>. Acesso em: 29 maio 2018.

SMEDILE, A. et al. Hepatite Delta: Historia Natural - Transmissão - Imunodiagnóstico. In: FOCCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. 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 and genotype assignment web resource. **Hepatology**, [S.l.], v. 59, n. 1, p. 318-27, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115039>>. Acesso em: 29 maio 2018.

STRAUSS, E. História Natural da Hepatite C - Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da Hepatite C Crônica. In: FOCCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas**. 3. 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**, [S.l.], v. 83, n. 20, p. 10538-47, out. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640977>>. Acesso em: 29 maio 2018.



THIMME, R. et al. CD8+ T Cells Mediate Viral Clearance and Disease Pathogenesis during Acute Hepatitis B Virus Infection. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 77, n. 1, p. 68-76, 1 jan. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477811>>. Acesso em: 29 maio 2018.

TRAN, T. T. H.; TRINH, T. N.; ABE, K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. **Journal of virology**, [S.l.], v. 82, n. 11, p. 5657-63, jun. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353958>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 39, n. 7, p. 873-81, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16862277>> Acesso em: 29 maio 2018.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men: European Region and the Americas**. 7 jun. 2017. [On-line]. 2017a. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/don/07-june-2017-hepatitis-a/en/>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

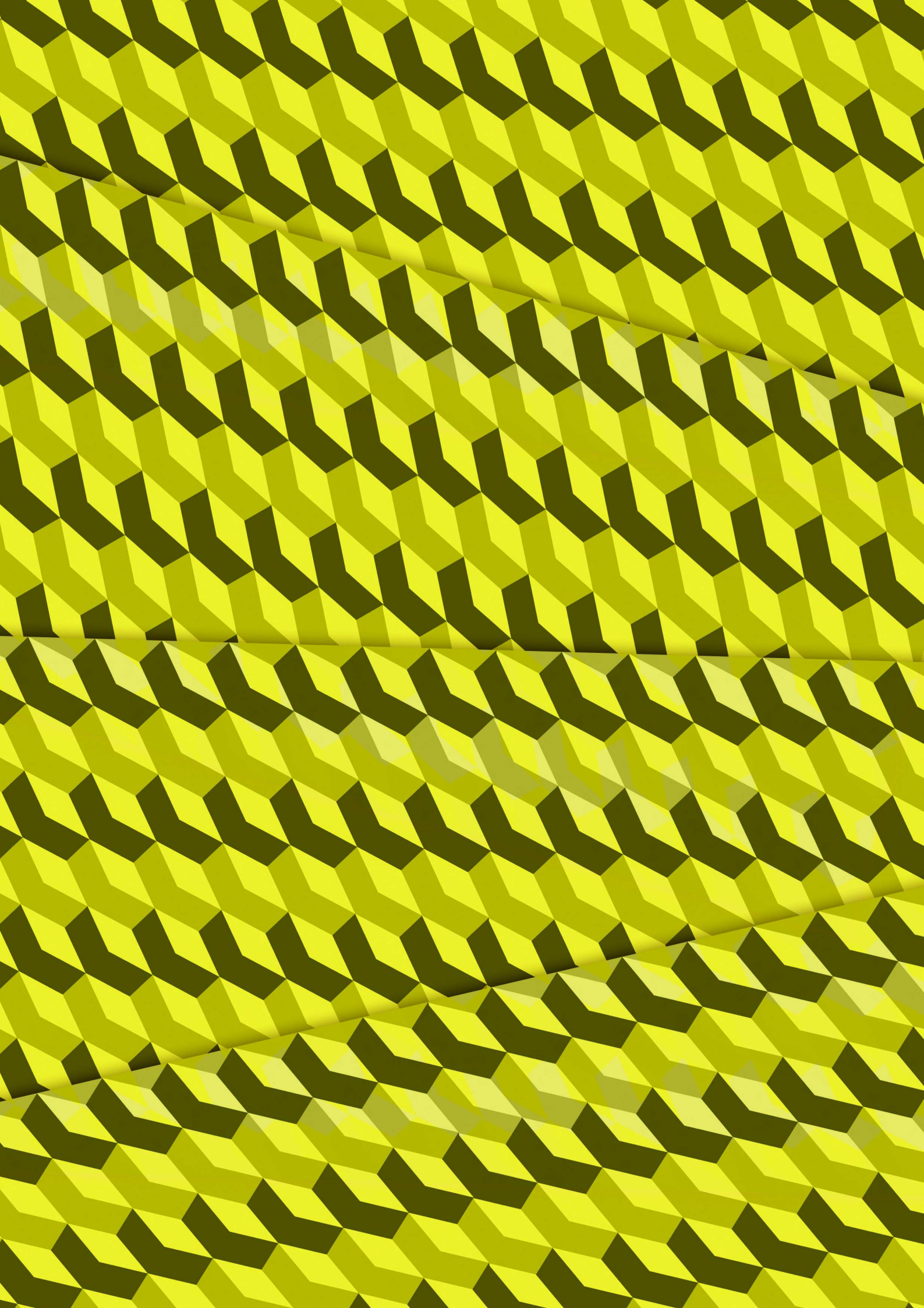
_____. **Hepatitis Delta Fact sheet. Reviewed July 2017** [On-line]. 2017b. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrncs20011/en/>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

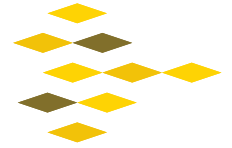
_____. **List of diagnostics eligible to tender for procurement by WHO in 2013** (including WHO prequalified diagnostics). 2013. Disponível em: <http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/130723_eligible_hiv_products_for_procurement_2013.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2018.

YOLKEN, R. H.; STOPA, P. J. Enzyme-linked fluorescence assay: ultrasensitive solid-phase assay for detection of human rotavirus. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 317-21, 1979. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/226564>>. Acesso em: 29 maio 2018.

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**, [S.l.], v. 46, n. 6, p. 1722-31, dez. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000990>>. Acesso em: 29 maio 2018.

ZHANG, J. et al. Hepatitis E virus: Neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. **Reviews in Medical Virology**, [S.l.], v. 22, n. 5, p. 339-49, set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645002>> Acesso em: 29 maio 2018.





17. GLOSSÁRIO

Todas as palavras presentes neste glossário aparecerem pela primeira vez no texto em negrito, com a letra G sobrescrita.

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

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

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

Anictérico. Indivíduo 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. 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.

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

Bilirrubinas. Pigmentos resultantes da quebra de grupamentos químicos, principalmente provenientes do grupamento heme. Normalmente circulam no plasma sanguíneo, sendo absorvidas pelas células do fígado e secretadas na bÍlis.

Cap. Estrutura típica do mRNA eucariótico. Sua função é de proteção contra a degradação do RNA por enzimas celulares e de promoção da ligação do mRNA com os ribossomos.

Carga viral. 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 ou sexuais ou qualquer outro indivíduo 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 usam drogas, estão incluídos aqueles que compartilham quaisquer materiais para o uso de substâncias (seringas, agulhas, canudos, cachimbos etc).

Custo-efetividade. Melhor resultado em uma avaliação econômica que considera distintas intervenções de saúde, tendo seus resultados expressos em unidades monetárias e seus efeitos em unidades clínico-epidemiológicas.

Diagnóstico etiológico. Diagnóstico realizado por médico em relação a uma determinada doença, a partir da comprovação de sua causa, seja por meio de método clínico ou por exames laboratoriais.

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

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

Especificidade clínica ou especificidade diagnóstica. Capacidade de um ensaio de apresentar resultado negativo ou não reagente quando os indivíduos não apresentam uma desordem clínica ou doença.

Fase de leitura aberta. Sequência 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.

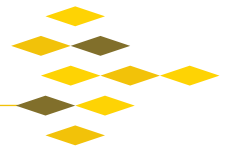
Fluido oral. Denominação popular para o fluido crevicular gengival.

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.

Iatrogênica. 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. Método que detecta a presença de um complexo antígeno-anticorpo em uma amostra biológica.

Imunossuprimidos/immunodeprimidos. Indivíduos nos quais 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.

IOB (Infecção Oculta pelo Vírus da Hepatite B). 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. 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. 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 que desempenha a função principal de um determinado órgão.

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

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

Sensibilidade clínica ou sensibilidade diagnóstica. Refere-se à capacidade de um ensaio de apresentar resultado positivo ou reagente quando o indivíduo apresenta uma desordem clínica ou doença.

Serviço de saúde. 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. Propensão de um vírus possui a infectar determinado tipo de célula. Está diretamente relacionado ao reconhecimento de receptores celulares pelas proteínas virais.

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

Via parenteral. Administração de fármacos ou nutrição por meios injetáveis, sejam eles intradérmicos, subcutâneos, intramusculares ou endovenosos.

Vírião. Partícula viral completa, estruturalmente intacta e infecciosa.

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS DA PUBLICAÇÃO

Capa:

Formato: A4 – 4 pg

Cor: 4/4

Papel: Supremo Couchê Fosco 320 g

Encadernação: Lombada quadrada

Acabamento: BOPP

Miolo:

Formato: A4 – 216 pg

Cor: 4/4

Papel: Off set 90 g/m²

Gráfica:

Tiragem: 2.000

DISQUE SAÚDE

136

Ouvidoria Geral do SUS.
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



MINISTÉRIO DA
SAÚDE