

**Panorama das hepatites virais: um estudo atual**

**Overview of viral hepatitis: a current study**

**Panorama general de la hepatitis viral: un estudio actual**

Recebido: 08/08/2020 | Revisado: 17/08/2020 | Aceito: 20/08/2020 | Publicado: 23/08/2020

**Suellen Rodrigues Gomes de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3242-6228>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [suellenrgsousa@gmail.com](mailto:suellenrgsousa@gmail.com)

**Isabela Cristina Cordeiro Farias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4550-2998>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [isabela.c.farias@hotmail.com](mailto:isabela.c.farias@hotmail.com)

**Penelopy Rodrigues de Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2401-3482>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [penelopy.rodrigues@gmail.com](mailto:penelopy.rodrigues@gmail.com)

**João Victor Cordeiro Farias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-271X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [farias.joaovictor@gmail.com](mailto:farias.joaovictor@gmail.com)

**Resumo**

As Hepatites Virais (HV) são causadas por cinco tipos distintos de vírus que possuem tropismo pelo tecido hepático, apresentando importantes diferenças entre si e particularidades regionais. Dessa forma, o presente estudo objetiva realizar um levantamento bibliográfico atual, disseminando informações sobre aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, formas preventivas, testagem e tratamento das HVs. Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, qualitativa, com característica exploratória, onde foram realizadas buscas nas bases de dados virtuais por artigos, dissertações, teses, manuais e boletins epidemiológicos no período de 2010 a 2020. As HVs são doenças infecciosas sistêmicas, consideradas as principais representantes da “síndrome hepatocelular”. Podem cursar de forma aguda ou tornarem-se crônicas, sendo a fase aguda autolimitada, com duração média de 02 meses,

tendo seu período máximo até 06 meses; a forma crônica é caracterizada por um período maior que 06 meses com o vírus no organismo, causando repetidas e incessantes agressões aos hepatócitos. A patologia cursa oligossintomática até que o paciente desenvolva sintomas característicos como ascite e encefalopatia hepática; outras formas de descobrir que o indivíduo é portador de uma HV são em testagens sanguíneas durante doações de hemocomponentes, exames de pré-natal, candidatos ao programa de hemodiálise e em campanhas de testagem rápida. Com esse estudo pôde-se delinear o perfil dos grupos de risco mais vulneráveis, tornando-se possível desenhar estratégias de prevenção, visando minimizar a taxa de contágio e episódios epidêmicos atingindo a meta global “NOHep” da OMS para erradicação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030.

**Palavras-chave:** Hepatite viral humana; Epidemiologia; Diagnóstico; Tratamento.

### **Abstract**

Viral hepatitis (VH) is caused by five different types of viruses that have tropism in the liver tissue, with important differences between them and regional particularities. Thus, the present study aims to conduct a current bibliographic survey, disseminating information on epidemiological aspects, clinical manifestations, preventive forms, testing, and treatment of VH. This study is a bibliographic, qualitative review, with an exploratory characteristic, where searches were carried out in the virtual databases for articles, dissertations, theses, manuals, and epidemiological bulletins from 2010 to 2020. VHs are systemic infectious diseases, considered the main representatives of the “hepatocellular syndrome”. They can take an acute course or become chronic, with the acute phase being self-limited, with an average duration of 02 months, with a maximum period of up to 06 months; the chronic form is characterized by a period longer than 06 months with the virus in the body, causing repeated and incessant aggressions against hepatocytes. The pathology is oligosymptomatic until the patient develops characteristic symptoms such as ascites and hepatic encephalopathy; other ways of discovering that the individual has an HV are in blood tests during donations of blood components, prenatal tests, candidates for the hemodialysis program and in rapid testing campaigns. With this study, it was possible to outline the profile of the most vulnerable risk groups, making it possible to design prevention strategies, aiming to minimize the rate of contagion and epidemic episodes, reaching the global goal “NOHep” of WHO for the eradication of viral hepatitis as a problem public health by 2030.

**Keywords:** Human viral hepatitis; Epidemiology; Diagnosis; Treatment.

## Resumen

La hepatitis viral es causada por cinco tipos diferentes de virus que tienen tropismo en el tejido hepático, con diferencias importantes entre ellos y las particularidades regionales. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo realizar una investigación bibliográfica actual, difundiendo información sobre aspectos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, formas preventivas, pruebas y tratamiento del HV. Este estudio es una revisión bibliográfica, cualitativa, con una característica exploratoria, donde se realizaron búsquedas en las bases de datos virtuales de artículos, disertaciones, tesis, manuales y boletines epidemiológicos de 2010 a 2020. Los HV son enfermedades infecciosas sistémicas, considerados los principales representantes del "síndrome hepatocelular". Pueden tomar un curso agudo o volverse crónicos, siendo la fase aguda autolimitada, con una duración promedio de 02 meses, con un período máximo de hasta 06 meses; La forma crónica se caracteriza por un período de más de 06 meses con el virus en el cuerpo, que causa agresiones repetidas e incesantes contra los hepatocitos. La patología es oligosintomática hasta que el paciente desarrolla síntomas característicos como ascitis y encefalopatía hepática; Otras formas de descubrir que el individuo tiene un HV son en análisis de sangre durante donaciones de componentes sanguíneos, pruebas prenatales, candidatos para el programa de hemodiálisis y en campañas de pruebas rápidas. Con este estudio, fue posible delinear el perfil de los grupos de riesgo más vulnerables, permitiendo diseñar estrategias de prevención, con el objetivo de minimizar la tasa de contagio y episodios epidémicos, alcanzando el objetivo global "NOHep" de la OMS para la erradicación de la hepatitis viral como un problema salud pública para 2030.

**Palabras clave:** Hepatitis viral humana; Epidemiología; Diagnóstico; Tratamiento.

## 1. Introdução

As Hepatites Virais (HV) são doenças infecciosas sistêmicas causadas por vírus que possuem tropismo pelo tecido hepático, que apresentam importantes diferenças entre si e particularidades regionais, sendo classificadas em cinco: Hepatite A (HAV), B (HBV), C (HCV), D ou Delta (HDV) e E (HEV) (Bandeira et al., 2018).

A hepatite possui amplo espectro clínico, podendo cursar de forma aguda ou crônica e variando desde formas assintomáticas, anictéricas e ictericas típicas, até a insuficiência hepática aguda grave, também chamada de fulminante. Em sua maioria, a forma aguda é autolimitada e assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos, tais quais: fadiga, mal-estar, náuseas, dor abdominal, anorexia e icterícia (Ministério da Saúde, 2018).

Já a forma crônica, definida como lesão hepática necroinflamatória que perdura por mais de seis meses, costuma ter manifestações clínicas em estágios mais avançados da doença e por muitas vezes sendo percebidas através de suas complicações, dentre as mais comuns estão cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (Medcurso, 2018).

As HVs possuem diversas formas de transmissão, as quais estão atreladas à condição de saneamento básico e consciência a respeito de educação sanitária básica e higiene da população. Com isso, o contato com fluidos e secreções humanas como sangue, fezes e sêmen são as principais vias responsáveis pelo contágio. Dentre as formas de transmissão, as mais frequentes são: fecal-oral, ingestão de alimentos contaminados, relações sexuais desprotegidas, hemotransfusões, transmissão vertical, uso de drogas injetáveis e hemodiálise (Ministério da Saúde, 2018).

Os quadros clínicos costumam ser semelhantes podendo variar desde casos agudos leves, oligossintomáticos, até formas mais graves que cursam com insuficiência hepática aguda grave (Medcurso, 2018). O diagnóstico laboratorial é realizado a partir de testes sorológicos, que se baseiam na detecção de marcadores encontrados no sangue, soro, plasma ou fluido oral através do imunoenensaio ou na pesquisa de ácido nucleico viral utilizando técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR). Contudo, testes de função hepática como TGO/AST e ALT/TGP, apesar de serem marcadores sensíveis de dano hepático, apresentam baixa especificidade para hepatites (Ministério da Saúde, 2019).

Segundo os dados notificados pelo sistema de informação de agravo de notificação (SINAN) foram registrados 632.814 casos confirmados de HV no Brasil no período de 1999 a 2018, sendo 167.108 (26,4%) casos de HAV, 233.027 (36,8%) de HBV, 228.695 (36,1%) de HCV e 3.984 (0,7%) de HDV (Ministério da Saúde, 2019).

De acordo com o volume 50 do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, veiculado em 2019, no Brasil a distribuição dos casos varia de região para região e é possível perceber a concentração maior de casos de HAV (30,3% do total de casos no país) na região Nordeste. Já na região Sudeste a proporção maior é de pacientes infectados pelo vírus B e C (34,9% e 60,0%, respectivamente), por fim a região norte apresentou 74,9% do total de casos de HDV (Ministério da Saúde, 2019)

Diante deste cenário, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declara a importância no cuidado integral ao doente, fazendo-se necessário articular ações e serviços de saúde visando ampliar o cuidado, prevenção e tratamento. No Brasil, em 2002, foi criado pelo Ministério da Saúde (MS) o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais, sendo atuante no Sistema Único de Saúde (SUS) (Almeida *et al.*, 2019).

Ainda segundo Almeida et al., (2019), em 2010 o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais passou a ser coordenado pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), desenvolvendo ações com foco na ampliação do acesso, incremento da qualidade e capacidade instalada dos serviços de saúde.

Portanto, torna-se relevante pesquisar mais sobre estas doenças, bem como discorrer sobre seus aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, formas preventivas, testagem e tratamento. Dessa forma, o presente estudo objetiva realizar um levantamento bibliográfico atual a fim de compilar e disseminar informações sobre os tópicos citados acima.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, qualitativa, com característica exploratória como preconizado por Pereira *et al.* (2018). Realizada através da busca de artigos nos bancos de dados nacionais e internacionais, como: *National Library of Medicine* (PUBMED), Literatura da América Latina e Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além da ferramenta Google Acadêmico, bem como manuais do Ministério da Saúde, dissertações, livros e teses. Os critérios de inclusão foram artigos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, gratuitos, que se encontram em formato completo, no período de 2010 a 2020 e que contemplaram as palavras-chaves utilizadas: Hepatite Viral Humana; Epidemiologia; Diagnóstico; Tratamento.

## 3. Hepatites Virais

Sabe-se que a história das hepatites virais tem sido evidenciada desde milênios atrás. Publicações na literatura relatam ocorrências de icterícia na China há mais de 5.000 anos, alguns episódios na Babilônia há cerca de 2.500 anos, há relatos na Itália, em 752, da ocorrência de surto icterício contagioso e até mesmo escritos de Hipócrates que revelam a icterícia com origem infecciosa relacionada ao fígado (Castro, 2017).

O termo hepatite surgiu apenas em 1725 no estudo de “História hepática sem *thoria et praxis omnius morborum hepatitis et bilis*” produzido por Bianchi (Perlin, 2016), sendo definido como um processo inflamatório nas células hepáticas que possuem a possibilidade de

evolução para fibrose progressiva, como resposta à lesões causadas por diversos agentes, entre eles os vírus hepatotrópicos (França, 2010).

No Brasil, apenas no século XIX foram observados as primeiras evidências registradas na literatura de ocorrência das hepatites no país, as mesmas relatam que no museu de Porto Velho -RO (Rondônia) encontra-se uma urna funerária confeccionada por indígenas nativos da região durante o período pré-colonial, e nela está o cadáver de um dos nativos, onde teria vindo a óbito com sintomas de inflamação hepática, evidenciados por ascite, umbigo protuso, ginecomastia e aranhas vasculares (Castro, 2017).

Há extensos relatos de aparições sintomáticas das HVs durante guerras, tais como: a primeira Guerra da Sucessão Austríaca (1743), invasão de Napoleão no Egito (1798), na Guerra Franco-Prussiana (1870), inserindo o termo hepatite na história e ganhando proporções pandêmicas. Apesar disso, sua etiologia somente foi estabelecida durante a primeira metade do século XX, onde foram classificados seus principais vírus em cinco: A, B, C, D e E (Gola, 2015).

Atualmente, as HVs são consideradas pela OMS um grande problema mundial de saúde pública, apresentando altas taxas de morbimortalidade e sendo responsáveis por aproximadamente 1,4 milhão dos óbitos anuais no mundo (Rodrigues et. al, 2019). Destaca-se que, no Brasil, de 1999 a 2018 foram notificados através do SINAN, 632.814 casos confirmados, e esta taxa corresponde a 167.108 casos de HAV (26,4%), 233.027 de HBV (36,8%), 228.695 de HCV (36,1%) e 3.084 de HDV (0,7%) (Ministério da Saúde, 2019).

Em 2002, o Ministério da Saúde (MS) criou o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) para atuar no SUS atendendo aos três níveis de atenção à saúde: Atenção Básica à Saúde (ABS), Serviços de Média Complexidade e de Alta Complexidade. Posteriormente, em 2010, o PNHV foi incorporado ao DIAHV e passou a atuar com foco no incremento da qualidade e capacidade dos serviços de saúde, bem como na ampliação do acesso ao mesmo (Almeida *et al.*, 2019).

Segundo o volume 50 do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2019), em 28 de setembro de 2017 foi definido na Portaria GM/MS nº 4 que as HVs são agravos de notificação compulsória, devendo ser notificadas pelos "profissionais de saúde ou responsáveis pelos serviços públicos e privados da saúde que prestam assistência ao paciente" em até sete dias, respaldada pelo artigo 8º da lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975 (Ministério da Saúde, 2019).

Para a notificação dos casos utiliza-se a ficha de notificação/investigação de Hepatites Virais, composta por informações de identificação de todas as HVs e possuindo os critérios

atualizados de notificação dos casos confirmados no cabeçalho da ficha, guiando os profissionais para uma ação mais eficiente (Ministério da Saúde, 2019).

### 3.1 Definição

As HVs são doenças infecciosas sistêmicas causadas por cinco tipos distintos de vírus que possuem como aspecto em comum o tropismo pelo tecido hepático e importantes particularidades regionais e diferenças entre si (Bandeira et al., 2018), consideradas assim as principais representantes da “síndrome hepatocelular” (Medcurso, 2018).

Podem cursar apenas de forma aguda, como no caso da HAV ou tornarem-se crônicas, como nas hepatites B, C, D e E (Ferreira, 2017). A fase aguda é autolimitada, com duração média entre 01 a 02 meses, tendo seu período máximo de até 06 meses, em sua maioria desenvolvem-se em três fases: prodrômica, ictérica e convalescente (Gola, 2015).

A fase prodrômica constitui-se nas primeiras aparições dos sintomas que normalmente são inespecíficos, predominantemente sistêmicos e gastrointestinais. Tais sintomas são rotineiramente confundidos com uma síndrome gripal, caracterizados por mal-estar, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, apetência ou hiposmia, artralgias, mialgias, tosse, coriza, cefaléia e fotofobia. Tais achados costumam regredir na fase ictérica (Gola, 2015).

Por sua vez, a fase ictérica caracteriza-se pelo surgimento da icterícia, possivelmente associada a colúria, hipocolia fecal e prurido, também chamada de síndrome colestática, bem como o agravamento dos sintomas gastrointestinais vivenciados na fase prodrômica (Medcurso, 2018; Gola, 2015).

Ainda, segundo o volume 1 do livro de hepatologia Medcurso 2018, a fase de convalescência é marcada pela percepção do paciente e da melhora clínica dos sintomas apresentados, costumeiramente vista como uma regressão gradual da sintomatologia e sinais desenvolvidos na fase ictérica. Esta fase se prolonga por algumas semanas e indica o término da fase aguda.

Já a forma crônica é caracterizada por um período de duração da doença de mais de 06 meses com o vírus no organismo, onde o sistema imune do corpo já vem provocando inúmeras lesões desde a fase aguda ao tentar expulsá-lo, causando repetidas e incessantes agressões aos hepatócitos, conceituando o caso de cronicidade. Comumente, a patologia cursa oligossintomática até que o paciente desenvolva sintomas característicos como ascite, hemorragia digestiva, coagulopatia e até mesmo encefalopatia hepática; outra forma de descobrir que o indivíduo é portador de uma doença hepática viral são em testagens

sanguíneas durante doações de hemocomponentes, exames de pré-natal, candidatos ao programa de hemodiálise e em campanhas de testagem rápida (MEDCEL, 2017).

### 3.2 Hepatite A (HAV):

O vírus causador da Hepatite A, é um vírus de RNA com capsídeo icosaédrico, desprovido de envelope e pertencente à família Picornaviridae do gênero Hepatovirus (Bandeira, 2017), e seu período de incubação varia entre 14 e 15 dias, afetando principalmente as crianças de forma anictérica e, por muitas vezes, subclínica. É considerada a principal forma de hepatite viral aguda afetando cerca de 10 milhões de pessoas, produzindo um quadro infeccioso agudo, costumeiramente autolimitado o qual não existe tratamento específico (Corrales & García, 2019).

Tem sido documentada desde o século XVII, e no século XIX ficou conhecida como “icterícia epidêmica”, apresentando alto potencial de infecção, curta duração e evoluindo de forma benigna (Bandeira, 2017). Sua etiologia, entretanto, só foi descoberta em 1940 e confirmada em 1944, quando foi comprovada a transmissão através da ingestão de fezes contaminadas com o vírus (Corrales & García, 2019), e apenas em 1973 foi nomeada hepatite A por pesquisadores da *National Institutes of Health* (Feinstone, 2018).

O HAV é capaz de sobreviver em água de mar, fezes secas, temperatura ambiente e em ostras vivas por até cinco dias. Apesar de ser conhecido apenas um sorotipo, existem diversas cepas, sendo as principais HM175 e C326 que foram utilizadas para a produção de vacinas mundialmente comercializadas (Corrales & García, 2019).

É transmitido principalmente pela via fecal-oral através de alimentos e água contaminados, geralmente associados às condições sanitárias e baixo grau de higiene. Para além disso, é sabido que práticas de contato íntimo e conotação sexual são um possível fator transmissível, devido ao contato ânus-pênis-boca ou ânus-boca, e que vem crescendo cada vez mais como principal fator de transmissão (Ministério da Saúde, 2018).

Após sua ingestão, o vírus é capaz de sobreviver no pH ácido do aparelho digestivo superior, atravessando-o e chegando à mucosa intestinal, onde encontra a veia porta e vai ao fígado, sendo captado por hepatócitos. As partículas virais replicam-se, juntam-se e são secretadas nos canais biliares, onde passam por todo ducto biliar, voltando ao intestino delgado e sendo, subsequentemente, excretado nas fezes (Corrales & García, 2019; Medcurso, 2018).

Ainda segundo Corrales e García (2019), a prevalência do anticorpo contra hepatite A relaciona-se de forma inversa com o status socioeconômico e nível de higiene local e possui uma prevalência universal entre crianças de 5 a 6 anos de idade, constituindo um grupo de risco à infecção. Além das crianças, também configuram o grupo de risco os idosos, homens que fazem sexo com homens (HSH) e pessoas com problemas hepáticos prévios (Medcurso, 2018).

No Brasil, a taxa de incidência tem sido reduzida gradativamente ao longo dos últimos 10 anos, reduzindo mais de 83% de 2008 até 2018. Em 2016, apesar da baixa frequência de notificação para casos relacionados à ingestão do vírus por vias alimentares, observou-se aumento no percentual de casos ocorridos por via sexual em homens de 20 a 39 anos, grupo etário sexualmente ativo (Ministério da Saúde, 2019).

Suas principais manifestações clínicas caracterizam-se pela inflamação do parênquima hepático, cursando com quadro leve. Quando sintomática tende a cursar de acordo com as fases sindrômicas sequenciais descritas acima, com ênfase no grupo de faixa etária adulto-idosa, que apresenta sintomas mais evidentes e prolongados, principalmente se comparado às crianças (Gola, 2015; Bandeira, 2018; Ministério da Saúde 2019).

De acordo com Bandeira (2017), seu diagnóstico se dá com achados de anti-HAV (antígeno específico utilizado para detecção do vírus no organismo), IgM ou IgG no soro do paciente infectado. O antígeno anti-HAV IgM representa uma resposta à hepatite aguda e tendem a ficar no organismo por até 6 meses. Já o anti-HAV IgG está presente nos casos de imunização (prévia ou por exposição ao vírus).

Não há tratamento específico para curar a Hepatite A, por isso é altamente recomendado repouso, ingestão de água e demais líquidos e um balanceamento calórico adequado, bem como fármacos direcionados para os sinais e sintomas, como antitérmicos e antieméticos. Além disso, aconselha-se evitar o uso de drogas hepatotóxicas e álcool (Medcurso, 2018).

A prevenção se faz extremamente necessária e pode ser realizada com vacinação; pensando nisso, foi implementada em 2014 no Programa Nacional de Imunização (PNI) a vacina adsorvida (inativada) para prevenção da HAV, sendo composta por antígeno anti-HAV inativo e aplicada em dose única, com volume de 0,5ml, em crianças de 15 meses (Aquino, 2016; Ministério da Saúde, 2014).

No caso de indivíduos que já foram expostos ao vírus realiza-se a profilaxia pós exposição (PEP), em pessoas entre 15 meses e 40 anos no prazo máximo de duas semanas após a exposição. Para as pessoas com contraindicações à vacina (<15 meses, >40 anos,

imunodeprimidos e portadores de hepatopatias crônicas) aplica-se a imunoglobulina humana em unidose, com volume de 0,2 ml/KG, por via intramuscular, disponível nos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIEs) (Ministério da Saúde, 2014; Aquino, 2016).

O avanço urbano sem saneamento básico é considerado uma das principais causas evitáveis de contágio e, apesar de precário em diversas localidades, faz-se imprescindível no bem estar da saúde populacional. Outra forma de prevenção ao contágio e disseminação da doença são ações de educação em saúde para conscientização dos meios de transmissão, como higienização das mãos e de alimentos antes do consumo.

### 3.3 Hepatite B (HBV)

O vírus causador da hepatite B (HBV) é um vírus de DNA fita-dupla envelopado e com capsídeo pertencente ao gênero Orthohepadnavirus da família Hepadnaviridae, sendo classificado em 10 genótipos nomeados de A até J que, por sua vez, apresentam-se em maior incidência de acordo com a distribuição geográfica (Lanini et al., 2018). Seu genoma é composto por 3020 a 3320 nucleotídeos e contém quatro genes capazes de codificar proteínas, tais como a polimerase (Lanini et al., 2019).

Seu genoma viral possui quatro fases de leitura denominadas “quadros de leitura abertos” (*Open Reading Frame* – ORFs), onde é realizada a produção das proteínas virais: capsídeo, envelope, DNA polimerase e proteína regulatória X. Sua tradução consiste em codificar tais proteínas a fim de produzir formas derivadas da mesma, sendo elas: pequena (pré-S1), média (pré-s2) e grande (S). Dessas 3 proteínas derivadas surge o antígeno "s" da HBV, denominado HBsAg. Já a codificação proteica do capsídeo tem resultados tanto na região pré-core, recebendo o acrônimo de PréC, quanto na região do próprio capsídeo, também chamado de Core. Esta tradução de códigos virais resulta na produção do antígeno "e" dando origem ao HBeAg (Ministério da Saúde, 2018).

Estudos recentes indicam que o padrão de disseminação da HBV vem se modificando ao longo dos anos, principalmente em locais com elevada migração, tendo distribuições geograficamente distintas e estando presente em quase todos os continentes, caracterizando-o como vírus de ação cosmopolita. Há ainda relatos de evidente crescimento da associação da variação genotípica ao aumento da taxa de progressão para forma crônica da infecção e surgimento do CHC, da soroconversão espontânea e respostas distintas à terapia com interferon. (Lampe et al., 2017).

Dados da OMS estimam que mais de 240 milhões de pessoas ao redor do mundo estão infectadas pelo HBV em sua forma crônica, o que aumenta o risco para danos graves ao tecido hepático, tais como cirrose ou CHC (Lampe et al., 2017). No Brasil, em um estudo realizado pelo MS e publicado como boletim epidemiológico das HVs em 2019 observou-se que entre 1999 a 2018 foram confirmados 233.087 casos de HBV com uma média de 6,7 casos para cada 100 mil habitantes.

Ainda segundo o MS em 2019, a região mais endêmica foi a Sudeste (com 34,9% do total de casos), seguida da região Sul (31,6%), Norte (14,4%), Nordeste (9,9%) e Centro-Oeste (9,1%), leve tendência a queda em 2014, porém pouca variação na taxa de detecção nos últimos 10 anos. Segundo os dados notificados ao SINAN, a forma clínica mais prevalente é a crônica com 72,5% do total de casos notificados em todo o Brasil, seguida pela forma aguda correspondente a 15,8% e a fulminante, com apenas 0,2%. Dentre as possíveis formas de transmissão tem-se a via sexual como principal mecanismo, correspondendo a 21,3% dos casos (Ministério da Saúde, 2019).

O HBV possui um longo período de incubação, variando de 01 a 06 meses na fase aguda e seguindo por muitos anos durante a fase crônica, replicando-se no fígado e permanecendo no soro, facilitando a transmissão, que, por sua vez, ocorre através de diferentes vias, sendo elas: a parenteral, contágio sexual e a transmissão vertical (Castro, 2017).

Segundo Silva et al., (2019), existem muitos meios de contágio através do contato com sangue e fluidos corporais contaminados, dentre eles estão os tratamentos dentários, a colocação de *piercings* e tatuagens, onde os materiais podem não estar esterilizados. Também é possível o contágio entre usuários de drogas injetáveis e não injetáveis, devido ao compartilhamento de materiais como seringas, canudos e canos para injetar, aspirar e/ou fumar o entorpecente.

De acordo com Nakano et al. (2018), a transmissão vertical, caracterizada pela transferência viral da mãe para o feto, também é possível, seja pelo contato intrauterino do sangue infectado com as membranas mucosas fetais, de forma perinatal através do contato do feto com fluidos corporais da mãe durante o parto, ou até mesmo durante a amamentação.

Há ainda o risco de profissionais de saúde se contaminarem durante acidentes de trabalho com material perfurocortantes e/ou através de contato desprotegido com fluidos corporais do paciente infectado, constituindo assim um grupo de risco (Shindano et al., 2017). Por último há também o contágio pela prática sexual desprotegida, sendo uma das principais formas de transmissão (Silva et al., 2019).

O curso natural da infecção pelo HBV é dividido através de etapas. Durante a fase aguda segue as três etapas já descritas neste artigo, já na fase crônica (caracterizada pela persistência do vírus no organismo por mais de seis meses) alguns autores dividem tais etapas em quatro, enquanto outros apontam a existência de cinco etapas, sendo elas: fase imunotolerante, fase imunorreativa, estado de portador inativo, fase de reativação e a fase HbsAg negativa ou não reagente (Castro, 2017; Ministério da Saúde, 2017; Lanini et al, 2018).

A fase imunotolerante cursa de forma assintomática e caracteriza-se pela positividade ao antígeno HBeAg e elevada replicação viral no parênquima hepático evidenciada por altos índices de HBV-DNA sérico, porém sem lesões ao fígado, pois o sistema imunológico ainda tolera a ação viral, representada por pouca atividade necroinflamatória e fibrose com progressão lenta (Ministério da Saúde, 2017; Lanini et al., 2018).

A fase imunorreativa consiste na reação do organismo ao vírus que não pôde ser eliminado anteriormente, sendo caracterizada pelo HBeAg positivo e diminuição do HBV-DNA sérico. Há também atividade moderada ou elevada de necroinflamação hepática e estágios variados de aceleração da progressão fibrótica. Indivíduos adultos chegam nesta fase mais rapidamente e sua duração é longa, podendo ficar algumas semanas ou até anos e encerra-se pela soroconversão para anti-HBe (Ministério da Saúde, 2017; Lanini et al., 2018).

O estado portador-inativo corresponde a um prognóstico positivo, onde ocorre queda do nível de HBV-DNA sérico deixando-o em níveis baixíssimos ou até mesmo indetectáveis, bem como a presença de anticorpos para o HBeAg (anti-HBe). Nesta fase os pacientes possuem baixo risco de progressão para cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC), porém é necessário acompanhamento regular e investigação clínica, o que permite identificação rápida em casos de escape viral (Ministério da Saúde, 2017; Lanini et al., 2018).

Após a terceira etapa é possível encontrar a quarta fase: a replicação, decorrente de mutações no core e/ou pré-core do HBV, onde mantém-se a replicação viral mesmo com o HbeAg negativo, sendo caracterizada pela falta ou pouco HBeAg sérico acompanhado da detecção do anticorpo e persistência do DNA viral sérico com mostras histológicas de necroinflamação hepática seguida de fibrose com poucas evidências de redução espontânea da doença e alto potencial de complicações, tais como cirrose descompensada e CHC (Ministério da Saúde I, 2017; Lanini et al., 2018).

Por fim, quinta fase ou fase HBsAg não reagente, também conhecida como infecção oculta consiste em níveis de DNA-HBV sérico baixos ou não detectáveis e anti-HBc positivo, com risco mínimo para progressão da doença hepática em pacientes que chegaram a essa fase

antes do início da cirrose (Lanini et al., 2018; Lanini et al., 2019), contudo ainda faz-se necessário acompanhamento regular do paciente, principalmente os imunodeprimidos (Ministério da Saúde, 2017).

HBV em sua forma aguda geralmente é diagnosticado através do seu aspecto clínico, sintomas apresentados, detecção de marcadores sorológicos presentes no sangue, plasma e/ou soro do paciente (Ministério da Saúde, 2018), níveis séricos elevados e, frequentemente, IgM anti-HBc e HBV-DNA presentes, por vezes também pode haver identificação do HBeAg reagente. Já a fase crônica é diagnosticada pela permanência do HBsAg por mais de seis meses, os portadores da doença nesse estágio são diagnosticados em laboratório (Song & Kim, 2016). A quantificação de HBV-DNA no sangue é o monitoramento recomendado, além de facilitar a identificação da hepatite oculta (Lanini et al., 2019).

Dentre os principais marcadores, destacam-se o HBsAg, Anti-HBc total e Anti-HBs. Tais marcadores podem ser analisados através de imunoenaios, que apresentam sensibilidade >98%, especificidade >99% e são realizados apenas em laboratórios, através de testes rápidos (TR) que fazem uso da imunocromatografia de fluxo lateral, PCR em tempo real com especificidade > 99%, e os testes moleculares, como alternativa para uma precoce detecção da infecção (Ministério da Saúde, 2018).

As ferramentas utilizadas para o diagnóstico têm seu manejo baseado na combinação viral de sinais e sintomas de lesão hepática. Estas técnicas são bastante úteis para identificar o nível de replicação viral, o genótipo apresentado, resistência do vírus ao organismo e até mesmo identificação da cura completa e, com sua ajuda, o profissional de saúde define a melhor conduta terapêutica a ser seguida através do resultado desses exames (Nicoline et al., 2019).

Como forma de combate ao HBV existem várias terapias medicamentosas que possuem como principal meta interromper a replicação do HBV e conseqüentemente a inflamação hepática, fazendo então decair as chances de progressão para cirrose e CHC. Existem várias opções terapêuticas adotadas ao redor do mundo, dentre as mais comuns e já aprovadas para uso estão: Alfa-interferona (INF-alfa), alfa-peguinterferona (IFN-Peg), Adefovir (ADV), Tenesovir (TDF) e Entecavir (ETV) (Nicoline et al., 2019)

O tratamento com INF-Peg tem duração de 12 a 24 semanas, sendo administrado em via subcutânea (SC) e agindo na inibição da transcrição viral, É considerado um tratamento leve a moderado para a hepatite B crônica (HBC) e indicado em casos onde exista evidencia significativa de replicação viral ou considerável fibrose hepática (Nicoline et al., 2019). Dentre os critérios de elegibilidade para adesão ao tratamento estão portadores de cirrose com

deteção de HBV-DNA, grávidas com alto nível de viremia, e como prevenção contra a reativação e crise em pacientes imunossuprimidos e em quimioterapia (Lanini et al., 2019; Nicolie et al., 2019).

O tratamento com as demais medicações é chamado de tratamento "análogo de nucleotídeos" (ANs), que por sua vez, agem inibindo a formação da progênie, revertendo a transcriptase e geralmente são utilizados como terapia de primeira linha, por possuir baixo risco de efeitos adversos (Nicolie et al., 2019). No Brasil, em 2017 foi circulado pelo MS o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções (PCDT) atualizado com novas diretrizes de tratamento para HBV, dentre as recentes atualizações foram retirados do programa de tratamento os fármacos alfainterferona e adenovir, visando simplificar o tratamento para pacientes, profissionais de saúde e gestores (Ministério da Saúde, 2017).

O plano de tratamento vigente inclui apenas três medicamentos de terapia finita: IFN-Peg 2a e 2b (citocina com ação antiviral e imunomoduladora), TDF e ETV (análogos nucleotídeos de maior eficácia e barreira genética). No que diz respeito a aplicação das diretrizes terapêuticas, o IFN-Peg 2a será administrado por via SC 150mc/semana, já o IFN-Peg 2b segue pela mesma via, porém sua posologia será de 1,5mc/kg/semana. O ETV será administrado por via oral (VO) na dosagem de 0,5mg-0,1mg/dia, por fim o TDF também será administrado VO, sua posologia será de 300mg/dia (Ministério da Saúde, 2017).

O TDF é considerado a primeira linha de tratamento para HBC, com potencial de supressão viral elevado e uma barreira genética de grande resistência contra as mutações do HBV. Um dos seus efeitos adversos é toxicidade renal e desmineralização óssea, fazendo com que o mesmo seja contraindicado para pacientes portadores de doença renal crônica (DRC), osteoporose e outras doenças que afetem o metabolismo ósseo. Contudo, pacientes portadores de cirrose hepática, em até cinco anos de terapia, apresentam melhora clínica e histológica do tecido hepático (Ministério da Saúde, 2017)

Ainda segundo o PCDT-MS, O ETV será utilizado em situações que houver contraindicação ao uso do TDF, por exemplo, quando houver alteração da função renal devido uso do TDF, além de ser o medicamento de escolha ao tratar-se de pacientes imunossuprimidos ou que estejam em quimioterapia. Ambos são considerados monoterapias igualmente eficazes, exceto em casos nos quais ocorre mutação do composto viral do HBV (Ministério da Saúde, 2017).

Apesar de todo avanço em terapias farmacológicas, a vacina é a forma mais eficaz de prevenir e controlar a HBV no mundo, se provando muito efetiva no combate às endemias causadas pela mesma. A vacina de crianças nascidas de mulheres portadoras do vírus,

calendário vacinal e campanhas vacinais são uma forma estratégica de combate ao HBV (Lanini et al., 2019). No Brasil, o PNI recomenda que a vacinação seja realizada em crianças a partir do nascimento, sendo sua primeira dose realizada entre 12 e 24 horas após o parto, visando desta forma o bloqueio da transmissão vertical, pois é durante as primeiras 24 horas de vida que tem-se a maior eficácia na imunização contra a transmissão vertical, sendo priorizado as primeiras 12 horas (Ministério da Saúde, 2014).

Segundo as recomendações do MS no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) de 2014, a vacinação deve ser realizada de forma universal nas crianças a partir do nascimento. O esquema vacinal nesses recém-nascidos imunizados segue dividido em quatro doses: a primeira ao nascer, a segunda no segundo mês de vida, a terceira no quarto mês e a última no sexto mês. Para as demais pessoas que não tiveram a primeira dose nas primeiras 24 horas o esquema vacinal divide-se em apenas três etapas: imunização antes do primeiro mês de vida, no primeiro mês e no sexto mês, respeitando o intervalo de tempo de 1 mês da primeira dose para a segunda e de 6 meses da primeira para a última (Ministério da Saúde, 2014).

Há ainda a Imunoglobulina humana anti-Hepatite B (IGHAHB), que auxilia no combate e prevenção, podendo agir como uma PEP. Deve ser administrada em via IM no volume de 0,5ml ou 0,06mL/Kg em RNs e no máximo até 5mL para as demais idades e caso seja aplicada conjuntamente com a vacina HB deve-se evitar aplicar no mesmo grupo muscular. Para uma melhor conservação, tanto a IGHAB e a vacina, devem ser acondicionadas a uma temperatura entre +2°C e +8°C e não podem ser congeladas (Ministério da Saúde, 2014).

Outras formas de se prevenir é com a esterilização de materiais hospitalares reutilizáveis, prática sexual segura fazendo uso de métodos contraceptivos de barreira, ações de redução de agravos em usuários de drogas e profissionais do sexo, além da inclusão dessas pessoas no programa de controle às hepatites.

### **3.4 Hepatite C (HCV)**

Compondo um dos cinco tipos de hepatites virais mais comuns, o HCV foi descoberto na década de 1980 por Choo, que inicialmente a classificou como não A e não B (Torres et al., 2019). Classificado como um vírus de RNA pertencente à família Flaviviridae, o HCV é composto por duas glicoproteínas (E1 e E2) responsáveis pela entrada do vírus nos hepatócitos. Seu RNA é responsável pela tradução de algumas proteínas atuantes no

funcionamento viral, sendo divididas em estruturais, capsídeo e envelope, e não estruturais, atuantes na replicação viral (Ferreira & Pontarolo, 2017).

Divide-se em sete genótipos com diversos subtipos nomeados através de letras alfabéticas. Dentre estes, os genótipos 1, 3 e 4 possuem maior distribuição a nível mundial (Smith et al., 2014). No Brasil, encontra-se majoritariamente o genótipo 1 (50 a 70% do total de casos), seguido do tipo 3 com 25% dos casos e o tipo 2 com apenas 5%, sendo considerados raros os casos com os demais genótipos (Oliveira, et al., 2015).

De acordo com a OMS mais de 70 milhões de pessoas mundialmente estão infectadas pelo HCV. Na América Latina, o número de pessoas contaminadas varia entre 1,5% a 3,0%, afunilando o campo de estudo, no Brasil estima-se que mais de 1,1 milhões já adquiriram a doença e que cerca de 700 mil possuem a infecção em sua forma ativa, o que corresponde a aproximadamente 0,7% da população (Lobato et al., 2019).

Entre 1999 e 2018 foram notificados no SINAN 359.673 casos de HCV com marcadores anti-HCV ou RNA-HCV reagente, destes 63,1% ocorreram no Sudeste, 25,2% no Sul, 6,1% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte. Sua maior prevalência ocorre no sexo masculino com 57,7% dos casos notificados na faixa etária de 55 a 60 anos (Ministério da Saúde, 2019).

É importante frisar que apesar do HCV também poder ser transmitido por via sexual e transmissão vertical, sua principal forma de transmissão se dá através da via parenteral, devido ao longo tempo de permanência do vírus no soro do portador, tornando-se necessário o reforço de orientações a profissionais que correm riscos de contato com fluidos sanguíneos, tais quais dentistas, enfermeiros, médicos e manicures, bem como usuários destes respectivos serviços (Wilkins et al, 2015; World Gastroenterology Organisation, 2017).

Também constituem o grupo de risco para HCV pacientes que receberam transfusões sanguíneas ou de hemoderivados, transplantados, submetidos a procedimentos cirúrgicos, pessoas que tenham recebido injeções com seringas de vidro ou reutilizadas, usuários de drogas intravenosas, hemofílicos, pacientes em hemodiálise, crianças nascidas de mães portadoras do HCV, pessoas privadas de liberdade, pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e profissionais do sexo (World Gastroenterology Organisation, 2017).

A infecção pode ocorrer tanto na forma aguda, quanto na forma crônica. A forma aguda pode durar semanas com sintomas inespecíficos, levando ao não descobrimento precoce da doença. Já na forma crônica, o HCV pode manter-se no organismo do paciente durante anos, onde as complicações atingem estágios graves com grandes chances de sequelas permanentes ao longo da vida (Rocha et al., 2018). É considerado uma das maiores causas

mundiais de morbimortalidade, além de ser intimamente associada ao desenvolvimento da fibrose, cirrose hepática, CHC, falha hepática e, conseqüentemente, óbito (PetruzzIELLO et al., 2016).

Uma vez no organismo, é possível observar um elevado nível das enzimas hepáticas e o surgimento de doenças crônicas típicas, já citadas acima. A fibrose é considerada o parâmetro mais comum de avaliação, analisando com eficiência o estágio da infecção crônica pelo HCV. As diversas injúrias causadas pela ação do HCV ao tecido hepático transformam-se em um acúmulo excessivo de células apoptóticas com subsequente depósito de colágeno e fibronectina da matriz extracelular, prosseguindo com a cicatrização tecidual que gera deformidades na estrutura do fígado, além de perda da função celular e fisiológica (Farias et al., 2020; Andrade, 2018).

Apesar de o HCV ser um vírus hepatotrópico, é possível encontrá-lo em outros tipos de células e tecidos, formando uma espécie de reservatório natural onde o vírus pode permanecer no organismo e migrar para as células hepáticas posteriormente (Ferreira & Pontarolo, 2017). A infecção ocorre habitualmente de forma assintomática e com alto potencial de cronificação, variando entre 55% a 80% dos indivíduos (Cherchiglia et al., 2019).

Os hepatócitos infectados pelo HCV tem o potencial de infiltrar-se no tecido, principalmente naquele já inflamado, e liberam fatores pró-fibrogênicos, entre eles estão o fator de crescimento B-1 (TGF-B1), que aumenta os níveis inibidores da metaloproteinase tecidual (TIMP-1) e bloqueia a ação enzimática responsável pela manutenção da matriz extracelular. A detecção da fibrose pode ser feita por um método não invasivo, chamado de elastografia hepática, comumente conhecido como fibroscan<sup>®</sup>, ou através de uma biópsia hepática, um procedimento invasivo que consiste em retirar uma amostra do tecido hepático e analisá-lo em laboratório. A progressão da fibrose pode resultar em um quadro cirrótico. (Farias et al., 2020).

A cirrose hepática é uma condição crônica difusa capaz de causar alterações na estrutura do fígado através da formação de nódulos anormais. Esta desorganização da arquitetura anatômica do fígado gera alterações vasculares hepáticas, além de uma redução de massa funcional, que, por sua vez, possui conseqüências secundárias, tais quais: desenvolvimento de hipertensão portal e o aparecimento de insuficiência e falha do órgão, associando-se frequentemente ao estágio final de diversos processos patológicos hepatopáticos, dentre eles, as hepatites crônicas virais (Morais et al., 2015).

As complicações relacionadas à cirrose causada pela infecção viral do HCV são vistas como razões fundamentais para redução da sobrevida nesses pacientes, estas podem ser classificadas como cirrose compensada ou descompensada, a depender da presença de um ou mais destes sinais e sintomas clínicos: sangramento das varizes esofágicas, ascite, encefalopatia hepática e icterícia. (Andrade, 2018).

Por fim, é possível notar que a presença do HCV associada à progressão da fibrose hepática é um fator de risco para desenvolvimento de CHC, o tumor maligno primário mais comum, encontrado em 50% de todos os casos de câncer, aparecendo com frequência em pacientes cirróticos e caracterizando-se como a segunda maior causa de morte. Foi classificada em cinco tipos pela OMS, sendo eles: fibrolamelar, fibroso, indiferenciado, sarcomatoide e do tipo linfóepitelioma, tendo seu diagnóstico e diferenciação realizados através de observações histo-citológicas. A inflamação crônica do HCV leva a uma modulação de citocinas, favorecendo a formação de um microambiente tumoral (Macedo et al., 2019, Farias et al., 2020).

Para detectar o HCV são utilizados dois principais métodos, o primeiro e de principal escolha é o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), teste sorológico rotineiramente utilizado desde o início da década de 1990 que detecta anticorpos anti-HCV. O segundo é a reação em cadeia polimerase (PCR), uma técnica de biologia molecular que amplifica parte do genoma viral. Para a confirmação diagnóstica é necessária uma determinação qualitativa do RNA-HCV, bem como a quantificação da carga viral para acompanhamento do estágio de progressão da doença (Farias et al., 2020; Capeleti et al., 2016).

Há ainda testes rápidos, uma ferramenta de imensa ajuda na detecção do HCV, encontrado em ampla disponibilidade nos postos de saúde do SUS que possibilita o encurtamento do tempo de descoberta da doença e facilita o acesso ao tratamento, principalmente nos países de baixa e média renda. Assemelhando-se a um teste de gravidez disponibilizado em farmácias, este método não necessita de recursos avançados para sua análise e seu resultado fica pronto em até 20 minutos, desta forma qualquer profissional de saúde minimamente capacitado é capaz de realizá-lo. Preconizado pela OMS, o teste rápido é simples, acessível e preciso, sendo comumente utilizado durante campanhas de conscientização e grandes eventos, como o carnaval (Adland et al., 2018; World Gastroenterology Organisation, 2017).

Apesar de vários esforços para o desenvolvimento de uma vacina, foram encontrados desafios e estudos apontam dificuldades para a criação da mesma devido ao HCV ser um vírus extremamente mutável, com uma extensa variação genotípica e sem replicação viral no

organismo não-humano, gerando uma grande barreira de testagem pela falta de modelos animais apropriados (Ogholikhan & Schwarz, 2016).

Entretanto existem formas preventivas que auxiliam no combate ao vírus e sua diminuição de casos, juntamente com a nova terapia de combate a infecção. Essas medidas se dão principalmente através da educação em saúde, informando sobre os cuidados que devem ser tomados com materiais perfurocortantes, riscos de transmissão pelo contato com fluidos corporais como sêmen e sangue e até mesmo ações educativas diretas de metodologia ativa visando a redução de danos em indivíduos do grupos de risco, como a utilização de métodos contraceptivos de barreira em profissionais do sexo e o não compartilhamento de seringas entre usuários de drogas (World Gastroenterology Organisation, 2017).

Por ser uma doença com um alto risco de cronificação, a hepatite C exige um tratamento com medicamentos seguros e que apresentem eficácia relacionada à inibição do RNA mensageiro e da replicação viral. A partir de 2018, foi proposto um novo esquema terapêutico através de uma combinação de drogas de ação antiviral direta (DAAs) como elbasvir, grazoprevir e ledipasvir, e sofosbuvir. Esses novos medicamentos possibilitam um esquema de combinações com maior eficácia clínica, menos tempo de tratamento, menos eventos adversos e, portanto, menos custos para o sistema de saúde (Yao et al., 2018; Costa et al., 2019; Farias et al., 2020).

Para pacientes não tratados anteriormente e com genótipo 1, a primeira linha de escolha se refere ao uso do sofosbuvir associado ao simeprevir ou daclatasvir, ou ainda ombitasvir associado a dasabuvir. Já para pacientes de genótipo 2 e 3, deve-se priorizar o uso de sofosbuvir e ribavirina por 12 semanas; pacientes genótipo 4 podem fazer uso de sofosbuvir e daclatasvir, e para aqueles de genótipo 5 ou 6, associar sofosbuvir, PEG-interferon e ribavirina. De modo geral, para assegurar-se da cura (resposta viral sustentada) é necessário o monitoramento e acompanhamento clínico-laboral por pelo menos 12 semanas após o término da terapia (Ministério da Saúde, 2019, Yao et al., 2018, Costa et al., 2019).

Com a nova terapia, a taxa de adesão e continuidade do tratamento aumentaria consideravelmente, já que o tempo de duração da mesma diminuiu e os efeitos adversos decorrentes dessas medicações são praticamente nulos, além desses fatores o resultado da resposta viral sustentada estimula indivíduos portadores da doença a engajarem no tratamento visando a cura total do vírus e interrupção da sua progressão patológica, evitando suas complicações.

### 3.5 Hepatite D (HDV)

Também chamado de Hepatite Delta, o HDV foi descoberto na década de 1970 por Rizzeto e colaboradores, durante a análise de fígados de pacientes portadores da infecção crônica do HBV. A princípio foi pensado que o antígeno delta (HDAg) fosse um novo antígeno para HBV, porém logo foi visto que a proteína do HDAg estava associada a um RNA satélite, caracterizando-o como um novo vírus incompleto ou defeituoso, uma vez que sua infectividade depende intimamente da infecção prévia pelo HBV, pois sua replicação está condicionada ao auxílio de um vírus composto de DNA, requerendo a presença do antígeno de superfície do HBV como um invólucro de proteção ao HDV (Sureau & Negro, 2016; Moura, 2018; Costa et al., 2020).

A análise dos hepatócitos foi realizada através da técnica de imunofluorescência que mostrou a presença de antígenos específicos, dos quais foram nomeados com a letra grega  $\delta$  e posteriormente renomeados para antígeno delta, juntamente com isto foram encontrados anticorpos específicos contra o antígeno delta e receberam o nome de anti-HDAg. Para além disso, viu-se que chimpanzés previamente infectados com o HBV desenvolveram a infecção pelo HDV (Botelho-Souza, et al., 2017).

Composto por RNA com aproximadamente 1700 nucleotídeos, o HDV possui o menor genoma entre os vírus de mamíferos conhecidos. Sua estrutura circular de fita simples adota uma conformação quase-dupla, com 74% de seus nucleotídeos, gerando um auto-anelamento. A replicação viral ocorre semelhantemente a alguns viroides vegetais, sendo realizada pela polimerase de RNA celular e intermediada pela replicação da cadeia antigenômica composta por ribozimas (auto-clivagem autocatalíticas) (Sureau & Negro, 2016).

O HDV é transmitido pelas mesmas vias que o HBV, porém, diferentemente do HBV, suas principais vias de transmissão são as sexuais e parenterais, sendo a transmissão vertical mais rara. Neste contexto, conferem-se como grupos de risco profissionais do sexo, pessoas que tiveram contato sexual sem o uso de métodos contraceptivos de barreira, usuários de drogas injetáveis, pessoas que utilizam serviços de manicure e barbearia, pessoas que compartilham seringas, alicates, lâminas e demais perfuro-cortantes, bem como profissionais de saúde e pacientes (Silva & Gomes, 2017; Hughes et al., 2011).

Estima-se que aproximadamente 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HDV e que destes, até 1 milhão chegam ao óbito anualmente. Possuindo distribuição mundial, sua prevalência varia de acordo com localização geográfica. Na Europa central a infecção chega a atingir 47,6% dos pacientes, já na África ocidental e central a infecção varia de 1,3% a até

66,0% na Nigéria e no Gabão, respectivamente. No Egito chega a infectar cerca de 20,0% da população, na Ásia sua prevalência chega a 82,0%. Na América do Sul sua maior distribuição encontra-se na bacia amazônica, destacando-se a Amazônia ocidental brasileira onde observamos até 85,0% dos pacientes infectados (Oliveira et al., 2017).

No Brasil, entre 1999 e 2018 foram notificados no SINAM 3.984 casos confirmados, sendo sua maioria na região Norte com 74,9%, do total de casos, seguida das regiões Sudeste (com 10,3% dos casos confirmados), Sul (5,9%), Nordeste (5,5%) e Centro-Oeste (3,4%). Em sua maioria os casos confirmados ocorreram entre homens (57,7%), a faixa etária mais infectada foi a de jovens entre 20 a 39 anos (51,2%), quanto a forma clínica apenas 0,5% dos casos foram de HDV fulminante, os demais apresentaram-se em sua forma crônica. A maioria dos óbitos foram registrados na região Norte com 52,2% (Ministério da Saúde, 2019).

A infecção pelo HDV está intimamente ligada ao HBV, havendo duas formas de apresentação clínica: a coinfeção e a superinfecção, seu curso clínico irá diferenciar-se de acordo com essa variação. A coinfeção caracteriza-se pelo contágio do paciente com o HDV simultaneamente ao HBV e cursa como uma hepatite aguda, com baixo potencial de cronificação, tempo de incubação variável e progressão autolimitada. Quando sintomática, os sinais apresentam-se entre o terceiro e sétimo dia, entre eles, destacam-se fadiga, anorexia, náuseas e icterícia (Rizzeto, 2015; Costa et al., 2020).

Já a superinfecção é caracterizada pelo contágio com o HDV ocorrer após a contaminação pelo HBV, esta cursa como uma hepatite aguda grave de incubação curta e com alto potencial de cronificação severa (80% dos casos), possuindo risco elevado para o desenvolvimento da cirrose hepática e do CHC, evoluindo com prognóstico negativo e com taxa de mortalidade cerca de dez vezes maior do que na HBV isolada (Costa et al., 2020). Nesses casos os pacientes anteriormente HBV assintomáticos passam a apresentar sintomas e os que já eram sintomáticos apresentam uma exacerbação dos seus sintomas prévios (Botelho-Souza et al., 2017).

Em seu processo infeccioso, o HDV gera achados histopatológicos, tais como necrose e inflamação hepatocelular na fase aguda e, além dos já citados, o aparecimento de fibroses na fase crônica (Botelho-Souza et al., 2017; Costa et al., 2020). Também é possível encontrar na infecção prolongada o aumento do estresse oxidativo nos hepatócitos, inflamação e mutações cancerígenas, com isso a progressão da infecção acontece mais rapidamente, pois na tentativa de eliminar o vírus, ocorre um aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e fagocitose das células de defesa imune, resultando na degradação do tecido hepático (Makhlouf, 2019; Yurdayadin et al., 2019).

A detecção é feita através de sorologias específicas, como o anti-HDV IgM e IgG, se o paciente apresentar resultados positivos para HbsAg e com elevação de aminotransferases e/ou carga viral < 2.000 unidades, é necessário determinar a presença do anticorpo através da realização do HDV-RNA para identificar se a infecção é ativa ou não e qual seu genótipo infectante. Também pode ser realizada a biópsia hepática associada a métodos bioquímicos como quantificação dos níveis de Alanina aminotransferase/Aspartato aminotransferase (ALT/AST), estabelecendo um diagnóstico definitivo (Hughes et al., 2011; Brasil, 2015; Costa et al., 2020).

O MS recomenda que a investigação seja feita em todos os pacientes diagnosticados com HBsAg, que residam em áreas endêmicas ou que estiveram nestas áreas temporariamente. (Ministério da Saúde, 2018). Apesar de ter sido historicamente diagnosticada pela presença de anticorpos IgM anti-HDV, atualmente também é confirmada pela detecção do RNA sérico com método PCR, tendo sua quantificação como um importante auxiliar no acompanhamento da resposta ao tratamento antiviral (Hughes et al., 2011)

Para sua prevenção faz-se necessário educação em saúde populacional com foco para os grupos de risco utilizando a metodologia de redução e danos, visando minimizar os agravos bem como reduzir a taxa de contaminação pelo agente viral. Não há vacina específica contra o HDV, mas sua imunização pode ocorrer através da vacina contra o HBV; no Brasil esta vacina está inclusa no PNI e disponível no serviço de saúde em 3 doses para todas as faixas etárias, bem como a IGHAHB disponível nos CRIEs (Ministério da Saúde, 2014; Lanini et al., 2019).

Recomenda-se a terapia medicamentosa para a soroconversão, minimização das lesões hepáticas causadas pela agressão do agente viral aos hepatócitos e evitar o óbito, sendo necessário investigar a história clínica do paciente, como também estar em conhecimento dos resultados dos exames de função hepática (ALT, AST, prova de coagulação, albumina sérica, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase), marcadores sorológicos e do antígeno específico e quantificação do RNA sérico, com intuito de acompanhar o estágio da carga viral e da progressão da doença, bem como avaliar a eficiência do tratamento antiviral (Moura, 2018).

Apesar de não haver muitos estudos a cerca do HDV, o DIAHV propôs uma terapêutica farmacológica utilizando alfapeguinterferona (IFN-Peg) e um análogo de nucleotídeos (tenovir ou entecavir), os quais devem ser administrados em 48 semanas podendo estender-se até 96 semanas, caso seja contraindicado o uso da IFN-Peg, indica-se uma monoterapia com nucleotídeos. Este tratamento deverá ser interrompido caso o paciente

apresente efeitos colaterais relevantes, em casos de falha de adesão à terapia, em situações de contraindicação a algum medicamento, como a gravidez e/ou identificação de situações de agravo ao quadro clínico, como a insuficiência hepática, fazendo-se necessário reavaliar a terapia administrada (Moura, 2018; Ministério da Saúde, 2017).

Dentre as reações adversas, destacam-se como mais graves aquelas associadas ao interferon, tais como o agravamento da cirrose descompensada, mielossupressão, sintomas de resfriado grave e o surgimento de doenças autoimunes, além de efeitos psicossomáticos, como depressão e relatos de idealização suicida (Moura, 2018).

Devido a essas reações a adesão e/ou continuidade da terapia antiviral vem sendo um desafio para a saúde pública; como forma de minimizar a fuga ao tratamento faz-se imprescindível no atendimento clínico o acompanhamento contínuo e especializado, bem como adaptação da terapêutica enxergando o paciente como um ser biopsicossocial e através de uma escuta especializada das condições de saúde física e mental relatadas pelo paciente, entendendo as diferentes causas para sua não adesão ao tratamento e adaptá-lo a realidade do usuário.

### **3.6 Hepatite E (HEV)**

Por fim, a quinta forma mais comum de hepatite viral humana, a Hepatite E caracteriza-se por uma infecção causada por um vírus RNA simples, com tropismo hepático, pequeno (27-34nm de diâmetro) e não envelopado, capaz de replicar-se no citoplasma das células hepáticas, linfonodos e células do intestino delgado e cólon; seu tempo de incubação é de 40 dias (Peláez et al., 2016; Salines et al., 2017).

A infecção hepática causada pelo HEV é considerada uma consequência de respostas humorais e celulares, considerando que, em sua maioria, o vírus apresenta-se de forma não citopática. Possui três regiões de leitura aberta descontinuada e parcialmente sobrepostas (ORFs). A ORF1 corresponde a codificação de proteínas não estruturais com domínios conservados, enquanto a ORF 2 codifica proteínas do capsídeo viral (proteína altamente imunogênica) e, por sua vez, a ORF 3 codifica pequenas fosfoproteínas (Peláez et al., 2016).

Contém cinco genótipos conhecidos nomeados de 1 a 5, destes, o quinto infecta apenas aves, enquanto os quatro primeiros são capazes de infectar humanos e são agrupados em dois grupos distintos: Hepatite E epidêmica e Hepatite E autóctone/endêmica. O primeiro grupo inclui os genomas 1 e 2 que são considerados vírus humanos, já o segundo contempla os genomas 3 e 4 que são considerados zoonoses de origem suína infectando humanos como

hospedeiro acidental, sendo o genótipo 3 o principal causador da HEV crônica (Gutiérrez-Vergara et al., 2015).

Sua principal forma de contágio acontece principalmente através do contato fecal-oral por água contaminada com fezes e alimentos de origem animal mal cozidos contaminados com o vírus, podendo ser realizada também através da transmissão zoonótica (exposição humana a fluidos de animais contaminados), transfusão sanguínea de soro contaminado e transmissão vertical (Freitas et al., 2016).

Estima-se que 20 milhões de pessoas estejam mundialmente infectadas pelo HEV, com aproximadamente 60 mil óbitos por ano e maior risco em gestantes e pacientes imunocomprometidos (Lemos et al., 2018) Majoritariamente os casos ocorrem em regiões endêmicas, tais quais continentes como África, Ásia e Oceania, onde encontram-se maior circulação dos genótipos 1 e 2, com a transmissão fecal-oral sendo a principal rota de contágio e chegando a prevalência de 51,4% (Lemos, 2019).

Além de áreas endêmicas, estudos mostram que o número de casos em países industrializados vem aumentando. Em pacientes imunocompetentes que vivem em regiões sem grandes surtos é possível perceber a ocorrência de casos agudos e assintomáticos, sendo em sua maioria contraídos durante viagens à regiões de alta endemicidade. Países em desenvolvimento apresentam alta soro-prevalência da Hepatite E, tais como a Índia, Sudeste Asiático e alguns países da América do Norte, do Sul e da Oceania, apresentando casos esporádicos relacionados à transmissão zoonótica intimamente ligados aos hábitos alimentares destas regiões (Lemos, 2019)

Para além disso, alguns estudos apontam elevação de casos do HEV em países desenvolvidos, como EUA e Reino Unido, com a soro-prevalência variando entre 21% e 25% e sugerem como possíveis razões as infecções subclínicas, exposição à animais infectados, reatividade sorológica cruzada ou falso positivo (Kampa et al., 2017). O mapa epidemiológico apresentado por Lemos (2019) aponta a relação entre regiões de circulação com diferentes genótipos e suas variações endêmicas, tendo sua prevalência intimamente dependente do tipo da população, como em áreas com criadouros e matadouros de porcos.

No Brasil apenas o genótipo 3 foi descrito em pesquisas epidemiológicas, tendo prevalência média geral de 0,6% e podendo variar de 2,3% em Goiás a 10,0% em Santa Catarina em pacientes imunocompetentes; estudos com pacientes imunodeprimidos apontam uma variação de 3,6% no Rio de Janeiro a 6,4% em São Paulo. Entretanto, apesar de ser considerada uma região de classificação moderada para endemicidade, os traçados epidemiológicos são limitados, havendo poucos dados notificados e sem investigação de

rotina para o vírus, resultando em pouca pesquisa a respeito do assunto (Passos-Castilho, et al., 2015)

Sua infecção pode cursar tanto na forma aguda quanto crônica, variando conforme fatores virais (genótipo e dose do inoculo) e história pregressa do hospedeiro (doença hepática prévia, gestação e/ou polimorfismos genéticos), levando a diferentes desfechos clínicos. Nos casos agudos a doença cursa de forma autolimitada, durando em média quatro a seis semanas, já a fase crônica é considerada após seis meses de permanência do vírus no organismo do paciente (Saluda et al., 2014).

Em situações sintomáticas costumam aparecer sinais comuns de hepatite, como icterícia, náusea, vômito, mal-estar, febre, colúria, prurido, sintomas gastrointestinais, dor epigástrica e hipocolia fecal. A duração do quadro ictérico varia entre dias e semanas, tendo seu desaparecimento viral dentro de 3 meses e chegando a atingir cerca de 40,0% dos casos em países em desenvolvimento e até 75% dos casos em países desenvolvidos (Ministério da Saúde, 2018).

Apesar da maioria dos casos ocorrer na forma aguda, a HEV possui potencial para cronificação. Tendo relatos quase exclusivos de ocorrência pelo genótipo 3, resulta em transaminases elevadas e lesão hepática progressiva, aumentando o aparecimento de fibroses e levando à um quadro cirrótico mais rapidamente. Esta cronificação ocorre principalmente em grávidas e pacientes imunossuprimidos, tais quais, pessoas que vivem com HIV positivo e CD4 baixo, transplantados de órgãos sólidos, pacientes portadores de malignidades hematológicas recebendo quimioterapia (Kampa et al., 2017; Lemos et al., 2018; Ministério da Saúde, 2018).

Para além disso, é possível verificar a ocorrência de manifestações extra-hepáticas causadas pelo HEV, como manifestações neurológicas (sinais piramidais bilaterais, ataxia, miopatia proximal, encefalite, disfunção cognitiva, polineuropatia desmielinizante periférica e neuropatia sensorial dolorosa periférica, síndrome de Guillain-Barré e paralisia de Bell), complicações renais (glomerulonefrite membranoproliferativa, recidiva de nefropatia por IgA e crioglobulinemia) e reumatológicas (artralgia, mialgia, rash cutâneo) também são relatadas, além de pancreatite aguda e doenças hematológicas (trombocitopenia e anemia aplásica) e insuficiência hepática fulminante (Kampa et al., 2017; Lemos, 2019).

O diagnóstico é realizado através de uma avaliação clínica pelo profissional médico com o auxílio de testes laboratoriais para detecção dos anticorpos anti-HEV IgM e IgG e detecção do RNA-HEV, sendo estes realizados através de imunoenaios sorológicos e exames de fezes para detecção do vírus no organismo do hospedeiro. A detecção da imunoglobulina

anti-HEV IgM pode ocorrer no período inicial da fase aguda, pois esta permanece no soro entre 2 semanas a 5 meses após a aparição dos sintomas; A imunoglobulina anti-HEV IgG, por sua vez, surge concomitantemente à IgM, porém permanece no soro por mais tempo, podendo ser encontrada até 14 anos após a exposição do hospedeiro ao vírus, tendo seu pico máximo entre 30 a 40 dias após a fase aguda (Santos, 2010; Ministério da Saúde, 2018).

Na maioria dos pacientes faz-se o rastreio do RNA viral, podendo ser detectado no soro até duas semanas após o início da doença e tendo sua reatividade prolongada por 04 a 16 semanas. Já a detecção pela amostra de fezes se dá através do método de transcrição reversa acompanhado pelo RT-PCR, podendo ser detectado uma semana antes dos sintomas e persistindo em média por mais 2 semanas e, em alguns casos, podem chegar a ter resultado positivo para infecção com até 52 dias após o início da infecção (Ministério da Saúde, 2018).

Estudos apontam como terapêutica adotada para o combate do HEV crônico o uso isolado da ribavirina com doses de 600 a 800 mg/dia durante 12 semanas, apontando resposta viral sustentada em 2/3 dos casos, inclusive em pacientes pós transplantados (Kamar et al., 2010; Pischke, et al., 2014; Kamar et al., 2014). Outro método terapêutico adotado é a combinação da ribavirina com o fármaco sufosbuvir, apresentando resposta efetiva na inibição da replicação viral do genótipo 3 (Abbas & Afzal, 2013; Thi et al., 2016)

Apesar de altas possibilidades das condições cursarem com grandes complicações, o progresso da doença bem como seu tratamento têm sido pouco estudado e conseqüentemente pouco desenvolvido, a ausência de estudos randomizados em larga escala dificulta a padronização de um protocolo terapêutico universal. A mesma dificuldade se expande ao quesito prevenção, não havendo estudos conclusivos sobre vacinas para HEV, contudo faz-se imprescindível salientar a importância do saneamento básico, limpeza e cozimento dos alimentos antes do seu consumo e precauções com objetos perfuro-cortantes como formas preventivas do contágio pelo HEV.

#### **4. Considerações Finais**

O presente estudo teve como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica e sistemática sobre as hepatites virais relacionadas à assistência à saúde, dados epidemiológicos, diagnóstico, prevenção e tratamento das mesmas, contemplando os cinco tipos virais conhecidos e considerados problemas de saúde pública.

Tornou-se evidente a necessidade de estudos completos e recentes acerca das HVs, para que haja maior compreensão frente a casos suspeitos ou confirmados, de modo que o

profissional de saúde seja capaz de entender o ciclo viral no organismo, identificar os sinais e sintomas, saber diagnosticar e como tratar corretamente. Além disso, com esse estudo pôde-se delinear o perfil dos grupos de risco mais vulneráveis, baseado em artigos publicados anteriormente, e com isso torna-se possível desenhar estratégias de prevenção visando minimizar a taxa de contágio e episódios epidêmicos atingindo a meta global “NOHep” estabelecida pela OMS para erradicação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030.

Apesar de historicamente presente como situação de agravo à saúde mundial, ainda há poucos estudos completos sobre as HVs, principalmente sobre a hepatite delta e hepatite E, o que demonstra a necessidade de estudos focados na atualização de diversos conceitos, tais como métodos diagnósticos e abordagem terapêutica a fim de otimizar o tempo de descoberta e minimizar efeitos adversos causados pelos fármacos ministrados, bem como complicações evitáveis da doença, tais quais a progressão da fibrose e quadros cirróticos descompensados

É de extrema importância salientar que as HVs são doenças negligenciadas intimamente ligadas ao nível socioeconômico de cada região, variando tanto em sua epidemiologia quanto em seu genótipo, quanto em sua forma de contágio e seu grupo de risco, bem como acesso ao serviço de saúde e continuidade do tratamento. Esta situação também implica no nível de conhecimento precário sobre as mesmas, causando desconhecimento sobre o perigo de suas complicações. Portanto, faz-se necessário o aumento de políticas públicas de saúde para divulgação e conscientização da população geral sobre os agravos causados pelas HVs e como evitá-las, além de uma fortificação na campanha de testagem rápida e adesão ao tratamento.

Por fim, a realização desta revisão sistemática contribui amplamente com o meio acadêmico oferecendo suporte bibliográfico aos discentes que buscam tais conhecimentos e com a formação de profissionais capacitados veiculando informações compiladas e atualizadas sobre o assunto estudado, tornando-os capazes de associar o quadro clínico ao assunto lido, evitar diagnósticos errôneos e contribuir para a inserção de tratamentos medicamentosos ou não capazes de combater a patologia, prevenindo o agravo da mesma e melhorando a qualidade de vida do cliente.

Visto o que foi discutido no artigo, deve-se ter uma grande atenção para que haja uma maior compreensão sobre as HVs, sugerindo estudos mais aprofundados que possam inserir maior conhecimento acerca de técnicas laboratoriais para o diagnóstico preciso, reconhecimento clínico precoce, reconhecimento de grupos de risco e novos esquemas terapêuticos. Certamente, muitos trabalhos ainda serão realizados para entender detalhes não

muito explorados da doença em diferentes grupos da população, além do comportamento do vírus em diferentes regiões, afim de solucionar estes e outros questionamentos pertinentes.

### **Conflitos de interesse**

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

### **Referências**

Abbas, Z., & Afzal, R. (2014). Hepatitis E: when to treat and how to treat. *Antiviral therapy*, 19 (2), 125–131.

Adland, E., Jesuthasan, G., Downs, L., Wharton, V., Wilde, G., McNaughton, A. L., Collier, J., Barnes, E., Paul, K., Andersson, M., Katie, J., & Matthews, P. C. (2018). Hepatitis virus (HCV) diagnosis and access to treatment in a UK cohort. *BMC Infectious Diseases*, 18, 461.

Almeida, E. C., Gleriano, J. S., Pinto, F. K. A., Coelho, R. A., Vivaldini, S. M., Gomes, J. N. N., Santos, A. F., Sereno, L. S., Pereira, G. F. M., Henriques, S. H., & Chaves, L. D. P. (2019). Acesso à atenção às hepatites virais: distribuição de serviços na região Norte do Brasil. *Revista brasileira de epidemiologia*, 22.

Andrade, V. G. (2018). *Influência dos Antivirais de Ação Direta na Resistência Insulínica, nos Marcadores de Fibrose e Função Hepática na cirrose por Hepatite C*. Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista -Faculdade de Medicina de Botucatu para obtenção do Título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.”, Campus de Botucatu, São Paulo.

Bandeira, L. L. B., Souza, C. S., Marques, D. R., Peruzini, G. A., Guedes, L. V., Neto, J. D. S. (2018). Epidemiologia das hepatites virais por classificação etiológica. *Revista da sociedade brasileira de clínica médica*, 16 (4), 227-31.

Botelho-Souza, L. F., Vasconcelos, M. P. A., Santos, A. O., Salcedo, J. M. V., & Vieira, D. S. (2017). Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology Journal*, 14, 177.

Castro, E. O. (2017). *Projeto de intervenção para redução dos casos em comunicantes de hepatite B*. Trabalho de conclusão de curso submetido ao Curso de Especialização sobre Gestão da Política de DST, AIDS, Hepatites Virais e Tuberculose, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Cherchiglia, M. L., Giordano, L. F. C., Machado, E. L., Gomes, I. C., Carmo, R. A., Acúrcio, F. A., Andrade, E. L. G., Queiroz, O. V., Ferreira, C. S. (2016). Incidência de hepatite viral C em pacientes em hemodiálise no Brasil entre 2000 e 2003. *Caderno de saúde pública*, 32 (8).

Corrales, J. A. H., & Garcia, J. B. (2019). Hepatitis A. *Revista medicina legal de costa rica*, 36 (2).

Costa, P. L. S., Andrade, M. A. H., Silva, V. V., Costa, A. C. C., Silva, A. M. F., Oliveira, P. S., Pantoja, C. L., Brito, A. P. S. O., Garcia, C. R., & Carneiro, A. A. (2020). Coinfecção da hepatite B e delta na amazônia: Artigo de atualização. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 41, 1421.

Costa, V. D., Brandão-mello, C. E., Nunes, E. P., Silva, P. G. C. S., Rodrigues, L. L. L. X. S., Lampe, E., & Mello, F. C. A. (2019). Treatment of chronic HCV infection with DAAs in Rio de Janeiro/Brazil: SVR rates and baseline resistance analyses in NS5A and NS5B genes. *Plos one*, 14 (5).

Farias, J. C. V., Farias, I. C. C., Macedo, P. R., & Moura, P. M. M. F. (2020). Panorama clínico e epidemiológico da fibrose hepática e carcinoma hepatocelular em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C. *Research, Society and Development*, 9, 7.

Feinstone, S. M. (2018). History of the discovery of hepatitis A vírus. *Cold Spring Harb Perspect Med*.

Ferreira, V. L., & Pontarolo, R. (2017). Contextualização e avanços no tratamento da hepatite C: uma revisão da literatura. *Visão Acadêmica, Curitiba* 18, 1.

França, D. D. S. (2011). *Infecção pelo vírus da hepatite C em profissionais do sexo em Goiania, Goiás*. Programa de pós graduação em enfermagem, universidade federal de goiás, faculdade de enfermagem.

Freitas, N. R., Santana, E. B. R., Silva, A. M. C., Silva, S. M., Teles, S. A., Gardinali, N. R., Pinto, M. A., & Martins, R. M. B. (2016). Hepatitis e virus infection in patients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 111(11), 692-696.

Gutiérrez-Vergara, C. C., Rodriguez, B., Parra-Suescun, J., Correa Londoño, G., López López, L., López Herrera, A., & Gutierrez-Builes, L. (2015). Determinación de anticuerpos totales (igG/igM) y específicos (igM) para el virus de la hepatitis E y detección ocupacional a porcinos en 10 municipios de Antioquia. *Iatreia*, 28(3), 248-258.

Hughes, S. A., Wedemeyer H., Harrison P. M. (2011). Hepatitis delta virus. *Lancet*, 378, 73-85.

Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel, F., Garrouste, C., Sebastien L., Esposito, L., Basse, G., Cointault, O., Ribes D., Nogier, M. B., Alric, L., Peron, J. P., & Izopet, J. (2010). Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic Hepatitis e virus infection. *Gastroenterology, clinical – liver, pancreas, and biliary tract*, 139, 1612-1618.

Kampa K. C., Guerra, J. A. A. A., Morceletto, D. B. G., Cunha, M. F. M., Souza, J. S. F., Silva, M. M. G, Percicote, A. P., Ivantes, C. A. P., Júnior, A. P. (2017). Hepatite E crônica - relato de um caso brasileiro. *Gastroenterologia endoscopia*, 36 (3), 102-108.

Lampe, E., Mello, F. C. A., Espírito-santo, M. P., Oliveira, C. M. C., Bertolini, D. A., Gonçalves, N. S. L., Moreira, R. C., Fernandes, C. A. S., Nascimento, H. C. L., Grotto, R. M. T., & Pardini, M. I. M. C. (2017). Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *Journal of general virology*. 98 (6).

Lanini, S., Pisapia, R., Capobianchi, M. R., & Ippolito, G. (2018). Global epidemiology of viral hepatitis and national needs for complete control. *Journal Expert Review of Anti-infective Therapy* 16(8) 625-639.

Lanini, S., Pisapia, R., Zumbra, A., & Ippolito, G. (2019). Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect disease clinical* 33, 1045-1062.

Lemos, A. S., Lopes, A. O., Almeida, A. J., Gardinali, N. R., Lima, R. P., Oliveira, J. M., Sion, F. S., Ribeiro, L. C. P., Pinto, M. A., & Paula, V. S. Detection and quantification of hepatitis E virus in the absence of IgG and IgManti-HEV in HIV positive patients. *Journal of Applied Microbiology* 125, 1208-1215.

Lemos, A. S. (2019). *Hepatite E em pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos*. Tese de doutorado em programa de pós graduação em biologia parasitária, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Lobato, C. M. O., Codes, L., Silva, G. F., Souza, A. F. M., Coelho, H. S. M., Pedroso, M. L. A., Parise, E. R., *et al* (2019). Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Annals of Hepatology*, 18, 849-854.

Macedo, M, M, G, C., Costa, P. E. G., Neto, B. F., Junior, A. B. V., Andrade, T. H. S., Ogawa M. Y., & Garcia J, H. P. (2019). Carcinoma hepatocelular na cirrose criptogênica: experiência de um centro. *Med UFC*, 59(4), 51-55.

Makhlouf, N, A., Morsy, K. H., & Mahmoud, A. A. (2018). Hepatitis D vírus infection among hepatitis B vírus surface antigen positive individuals in upper egypt: prevalence and clinical features. *Journal of infection and public health*, 12 (2019), 350-356.

Medgrupo. (2017). *Síndromes de insuficiência hepatocelular e hipertensão porta*. Cirurgia, Volume 1.

Medgrupo ciclo 1: medcurso. (2018). *Hepatologia. Volume 1*

Ministério da saúde. (2019). *Hepatitis virais 2019*. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), 50(17).

Ministério da saúde. (2014). *Manual de normas e procedimentos para vacinação*. Secretaria de vigilância em saúde, departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Brasília, DF.

Ministério da saúde. (2018). *Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais*. Secretaria de vigilância em saúde, departamento de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais. Brasília, DF.

Ministério da saúde. (2014). *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*. Secretaria de vigilância em saúde departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Brasília, DF.

Ministério da Saúde. (2017). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite B e coinfeções*. Secretaria de vigilância em saúde departamento de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais. Brasília, DF.

Ministério da saúde. (2019). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções*. Secretaria de vigilância em saúde, departamento de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis, do HIV/Aids e das hepatites virais. Brasília, DF.

Morais, A., Magno, L. A., Gomide, G. P. M. (2015). Impacto da hepatite C sobre o consumo de recursos e custos de pacientes com cirrose hepática no SUS. *J Bras Econ Saúde*, 7 (2), 116-121.

Moura, H. L. (2018). *Fatores que interferem na adesão ao tratamento de indivíduos com hepatite B e/ou D atendidos em uma unidade de referência da Amazônia ocidental*. Dissertação de mestrado em ciências da saúde na Amazônia ocidental, Universidade Federal do Acre. Rio Branco, Brasil.

Nakano, L. A., Katayose, J. T., Abreu, R. M., Mendes, L. C. A., Mastins, M. C., Pinto, V. B., Carrilho, F. J., & Ono, S.K. (2017). Assessment of the prevalence of vertical hepatitis B transmission in two consecutive generations. *Rev assoc med bras* 2018, 64 (2), 154-158.

Hughes, S. A., Wedemeyer, H., & Harrison, P. M. (2011). Hepatitis delta virus. *Lancet* 378 (9785), 73–85. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9).

Ogholikhan, S., & Schwarz, K. B. (2016). Hepatitis vaccines. *Vaccines*, 4, 6.

Oliveira, J. M., Maia, M. A. C., Silva, J. P., Queiroz, C. A., Fortuna, C. M., & Andrade, R. D. (2015). Perfil epidemiológico de portadores de hepatite c: estudo descritivo em unidade de referência regional. *Revista de pesquisa cuidado é fundamental online*, 7(4), 3454-3466.

Oliveira, M. S., Valle, S. C. N., Souza, R. M., Silva, R. P. M., Figueiredo, E. N., Taminato, M., & Fram D. (2017). Evidências científicas sobre a hepatite Delta no Brasil: revisão integrativa da literatura. *Acta Paul Enferm*, 30 (6), 658-66.

Passos-Castilho, A. M., Sena, A., Reinaldo, M. R., & Granato, C. F. H. (2015). Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical*, 48 (4), 468-470.

Peláez, D., Martínez-vargas, D., Escalante-Mora, M., Palacios-Vivero, M., & Contreras-Gómez, L. (2016). Infección simultánea por el virus de la hepatitis E y de otras hepatitis virales en Colombia y su caracterización genotípica. *Biomédica*, 36 (2), 69-78.

Perlin, C. M. (2016). *Qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica no município de Curitiba-PA*. Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, universidade federal do Paraná.

Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 22 (34), 7824-7840.

Pischke, S. M. Greer, S. Hardtke, B. Bremer, A. Gisa, P. Lehmann, A. Haverich, T. Welte, M.P. Manns, H. Wedemeyer, J. Gottlieb. (2014). Course and treatment of chronic hepatitis E virus infection in lung transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 16, 333-339.

Rizzetto M. (2015). Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 5(7), a021576.

Rocha, G. P., Ballassoni, B. B., Ferreira, R. C. V. (2018). Hepatite Viral C: revisão bibliográfica. *Revista Saúde*, (01), 129-140.

Rodrigues, L. M. C., Furtado, E. Z. L., Oliveira, A. K. N., Morais, J. C., Resende, M. T. S., & Silva, V. R. (2019). Mapeamento epidemiológico das hepatites hospitalares. *Revista brasileira em promoção de saúde*, 32, 8714.

Salines, M., Andraud, M., & Rose, N. (2017). From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Veterinary research*, 48, 31.

Santos, D. R. L. (2010). *Epidemiologia, diagnóstico e caracterização molecular do vírus da hepatite E no Brasil*. Tese de pós graduação em biologia parasitária, instituto Oswaldo cruz. Rio de Janeiro, Brasil.

Sauleda, S., Ong, E., Bes, M., Janssen, A., Cory, R., Babizki, M., Shin, T., Lindquist, A., Hoang, A., Vang, L., Piron, M., Casamitjana, N., Koppelman, M., Danzig, L., & Linnen, J. M. (2015). Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion*, 55(5), 972–979.

Silva, A. O., Gomes, S. R. L. (2017). Infecção pelo vírus da hepatite delta: patogenia, evolução da doença hepática e suas complicações. *Revista saber científico*, 6 (1).

Shindano, T. A., Bahizire, E., Fiasse, R., & Horsmans, Y. (2017). Knowledge, Attitudes, and Practices of Health-Care Workers About Viral Hepatitis B and C in South Kivu. *The american journal of tropical medicine and hygiene*, 96 (2), 400-404.

Silva, A. M. S., Souza, F. C. M., Amorim, L. C. R., Siqueira, L. D. R., & Miranda, L. N. Fatores associados ao desenvolvimento da hepatite B. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit*, 5 (3), 39-48.

Smith, D. B., Bukh, J., Kulken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M. Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updates criteria and genotype assignment web resource. *Official journal of the american association for the study of liver disease*, 59 (1).

Sureau, C., Negro, F. (2016). The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *Journal of hepatology*, 64, 102-116.

Thi, V. L. D., Debing, Y., WU, X., Rice, C. M., Neyts, J., Moradpour, D., & Gouttenoire, J. (2016). Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology*, 150, 82-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.011>

Torres, A. D., Sparvoli, J. M. H., Sparvoli, A. C., & Gonçalves C. V. (2019). Sustained virologic response rate in chronic hepatitis C patients through direct-acting antivirals therapy. *Arq Gastroenterologia*, 56, 4.

Wilkins, T., Akhtar, M., Gititu, E., Jalluri, C., & Ramirez, J. (2015). Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American family physician*, 91(12), 835–842.

Yao, J. D., Young, S., Heilek, G. M., Marino, E., Paxinos, E. E., Marins, E. G., & Valsamikis, A. (2018). Diagnosis and monitoring of HCV infection using the cobas® HCV test for use on the cobas. *Journal of clinical virology*, 102, 63-69.

Yurdaydin, C., Abbas, Z., Buti, M., Cornberg, M., Esteban, R., *et al.* (2019). Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *Journal of Hepatology*, 70(5), 1008-1015.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Suellen Rodrigues Gomes de Sousa – 50%

Isabela Cristina Cordeiro Farias – 10%

Penelopy Rodrigues Macedo – 20%

João Victor Cordeiro Farias – 20%