

ARTIGO DE REVISÃO

HEPATITE B E C: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO
HEPATITIS B AND C: DIAGNOSE AND TREATMENT

Daniel Rodrigues Viana¹, Nathalia Mundoco Veloso¹, Osvaldo Carvalho Neto¹, Nicolas Garcia Papacosta¹, Gabriel Martins Nunes¹, Virgílio Ribeiro Guedes².

RESUMO

INTRODUÇÃO: As hepatites virais são consideradas as principais doenças hepáticas, podendo levar a quadros mais graves, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular, tornando-se um importante problema de saúde pública. Tem distribuição global com áreas de altos índices de endemicidade, sobretudo em países asiáticos. Os principais agentes envolvidos são os vírus da hepatite A, B, C, D, E. O vírus da hepatite B e C se destacam nesse meio devido à grande capacidade de cronificação. As formas de transmissão são basicamente através do contato com fluidos corporais infectados, através de transfusões sanguíneas, uso de drogas injetáveis, transmissão vertical, etc. **METODOLOGIA:** Trata-se de um artigo de revisão no qual, a partir das palavras "hepatite B" e "hepatite C", foi realizado busca por periódicos nos bancos de dados: PubMed, Scielo, Portal Periódicos CAPES e Google acadêmico. **CONCLUSÃO:** As hepatites B e C podem se apresentar apenas de forma aguda, ou podem se cronificar. O diagnóstico geralmente é realizado tardiamente, pois, na grande maioria dos casos apresenta-se oligossintomáticas ou até mesmo assintomática. O diagnóstico é feito através de exames sorológicos e quantificação viral através do PCR. O tratamento é basicamente sintomático, porém nos casos crônicos, é indicado uso de medicações, como interferons peguilhados e análogos de nucleosídeos.

Palavras-chave: Hepatites virais; Hepatite B; Hepatite C.

 **ACESSO LIVRE**

Citação: Viana DR, Veloso NM, Neto OC, Papacosta NG, Nunes GM, Guedes VR (2017) Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento. Revista de Patologia do Tocantins, 4(3): 73-79.

Instituição: ¹Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil; ²Docente, Médico Patologista, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

Autor correspondente: Daniel Rodrigues Viana; viana.danielr@gmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 26 de setembro de 2017.

Direitos Autorais: © 2017 Viana et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Viral hepatitis are considered as one of the major liver diseases, being able to lead more severe outcomes, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma becoming an important public health problem. It has global distribution with areas of high endemicity, especially in Asian countries. The main agents involved are hepatitis A virus, B, C, D, E. The hepatitis B and C viruses stand out in the middle of a chronicling ability. As the transmission forms are basically through contact with infected body fluids, through blood transfusions, injecting drug use, vertical transmission, etc. **METHODOLOGY:** This is a review article, from the words "hepatitis B" and "Hepatitis C", was carried out by search for journals in databases: PubMed, Scielo, Portal Periodicos CAPES and Google academic. **CONCLUSION:** The hepatitis B and C can either be only a form of acute, or can be chronic. Therefore, the diagnosis is often late, since in the vast majority of cases it is oligosymptomatic or even asymptomatic. The diagnosis is made through serological tests and viral quantification through PCR. The treatment is basically with symptomatic, such as pegged interferon's and nucleoside analogs.

Keywords: Viral hepatitis; Hepatitis B; Hepatitis C.

INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças que afetam todo o planeta e são consideradas como as principais doenças hepáticas, podendo levar a quadros mais graves, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular tornando-se um importante problema de saúde pública devido à grande morbimortalidade associada a essas infecções^{1,2,5}.

Os principais agentes envolvidos na gênese dessa patologia são, nomeadamente, os vírus da hepatite A, B, C, D, E. Devido à pluralidade etiológica das hepatites virais, sua transmissão ocorre de diversas formas, sendo que sua prevalência e incidência variam de acordo com a região geográfica e são dependentes, principalmente, de fatores socioeconômicos, do próprio agente etiológico e de sua relação com o hospedeiro⁶. Nesse artigo, explicitaremos apenas as infecções causadas pelos vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV)^{2,3,8}.

O HBV é um vírus de DNA, da família *Hepadnaviridae*, que está presente no sangue e em todos os líquidos corporais fisiológicos, menos nas fezes, sendo que sua transmissão se dá, principalmente, através de relações sexuais, transfusões de sangue, transmissão vertical, uso de drogas injetáveis entre outras^{16,17,18,19}. O período de incubação desse vírus varia entre 60 e 180 dias (média de 90 dias)^{20,21}, sendo um vírus resistente que suporta extremos de temperatura e umidade⁴.

O HCV, primeiramente diagnosticado em 1989, é um vírus de RNA da família *Flaviviridae*, que se encontra principalmente no sangue de indivíduos infectados, sendo que sua concentração em outros fluidos corporais é muito pequena. Sua transmissão é semelhante ao do HBV, porém com algumas diferenças; A transmissão por via sexual é relativamente rara para o HCV, com menos de 3% do total de transmissões em parceiros estáveis, assim como a transmissão vertical (materno-fetal), porém este é importante para gestantes com carga viral elevada ou co-infectadas pelo HIV²². A maioria dos pacientes (80-85%) que se infectam de forma aguda não se curam e progridem para infecção crônica²³.

Os objetivos do tratamento visam à erradicação viral, atrasar a progressão da fibrose, aliviar os sintomas, prevenir complicações, minimizar a mortalidade por causa e, em última análise, maximizar a qualidade de vida²⁴. Este artigo tem como finalidade somar informações relevantes sobre as hepatites virais causadas pelo HBV e HCV, principalmente no que tange diagnóstico e tratamento dessa patologia de extrema importância em nosso meio.

MÉTODO

Este estudo constituiu-se de uma revisão da literatura especializada no qual foi realizado uma consulta a livros e periódicos selecionados através de busca no banco de dados do Pubmed, Scielo, Portal Periódicos da Capes e Google acadêmico. A pesquisa dos artigos foi realizada entre março e julho de 2017.

Foram utilizadas as palavras-chave "hepatite B" e "hepatite C". Fatores de inclusão foram periódicos, artigos originais, artigos de revisão e relatos de caso, que continham uma revisão bibliográfica satisfatória das hepatites virais, nomeadamente, as causadas pelo HBV e HCV. Foram excluídos

periódicos anteriores a 2012. Também foram excluídos trabalhos de relatos não humanos ou de outras causas não virais de hepatite.

Em seguida, buscou-se compreender e sintetizar os principais aspectos das hepatites virais causadas pelo HBV e HCV, e realizar um estudo comparativo entre as fontes adquiridas, com intuito de avaliar a melhor propedêutica ao se lidar com essa doença.

REVISÃO DE LITERATURA

Em virtude da possibilidade de cronificação nas infecções pelo HBV e pelo HCV, caracterizada pela persistência do vírus no hospedeiro por mais de seis meses, um número considerável de adultos e crianças pode se tornar cronicamente doente quando infectados, podendo desenvolver cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular^{5,25,26}.

Por se tratar de uma condição com uma ampla gama de apresentações clínicas, o diagnóstico acaba sendo postergado, principalmente nas condições crônicas, onde os sintomas tendem a serem mais escassos. Os relatos na literatura são bastante amplos e complexos, decorrentes principalmente pela importância dessa doença no ser humano.

EPIDEMIOLOGIA

As infecções pelo HBV apresentam números bastante elevados, sendo que de acordo com uma estimativa da Organização Mundial de Saúde, 2010, cerca de dois bilhões de pessoas têm evidência sorológica de infecção passada ou presente por esse vírus. Dessas, mais de 350 milhões de indivíduos têm infecção crônica por HBV, e em torno de 500.000 a 700.000 morrem anualmente em consequência da infecção ou por complicações dela decorrentes^{27,28}. Possui uma distribuição global, porém é mais prevalente em países asiático, principalmente a China⁴. Estima-se que em todo o território nacional existam cerca de dois milhões de portadores crônicos de hepatite B¹¹.

As hepatites causadas pelo HCV afetam cerca de 185 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que se estima que a porcentagem de pessoas que são soropositivas para anticorpos anti-HCV aumentou de 2,3% para 2,8% entre 1990 e 2005. A maioria dos pacientes (80-85%) que se tornam infectados agudamente não consegue se curar completamente da infecção e, portanto, progridem para infecção crônica²⁹.

No Brasil, calcula-se que existam cerca de três milhões de portadores de hepatite C¹², sendo que estudos preliminares conduzidos pelo Ministério da Saúde (MS) indicam uma prevalência de hepatite C variando de 0,94 a 1,89% na faixa etária de 10 a 69 anos de idade (BRASIL, 2007). Diante disso, a OMS classifica o Brasil como área intermediária de endemicidade, e ainda não há estudos da real prevalência dessa doença no país^{1,9}.

FISIOPATOLOGIA

O HCV é um vírus de RNA que inicia seu ciclo ao entrar no hepatócito via endocitose mediada por pelo menos

4 moléculas co-receptoras. Após sua entrada na célula, seu RNA é traduzido em dez peptídeos, que são posteriormente clivados por proteases do hospedeiro e por proteases codificadas pelo próprio vírus, conhecida como protease NS3-4a²⁹. Estes peptídeos maduros, então, continuam a residir no retículo endoplasmático formando um complexo de replicação, que contém uma enzima importante, a RNA polimerase dependente de ARN NS5B. Esta enzima catalisa a síntese de cadeia negativa que, por sua vez, serve como modelo para a nova síntese de novas cadeias positiva. Estes são então empacotados e em seguida, saem da célula via exocitose³⁰.

O vírus da hepatite C não tem capacidade de se integrar no genoma do hospedeiro. Pode ser detectado no plasma em alguns dias de exposição, muitas vezes 1 a 4 semanas, sendo que os picos de viremia costumam ocorrer nas primeiras 8 a 12 semanas de infecção e depois sua quantidade cai para níveis indetectáveis, porém, na maioria dos casos a infecção persiste e se torna crônica. Essa infecção persistente parece ser devida a fracas respostas das células T CD4 + e CD8 +, que não conseguem controlar a replicação viral^{24,29}.

Estudos recentes demonstram que na forma crônica, o HCV, por si só, tem pouca ação citopática, sendo que a resposta inflamatória local vai desencadear a fibrose e as alterações hepáticas comumente visualizadas nesse quadro. Vários fatores externos incluindo o consumo de álcool, co-infecções HIV / HBV, resistência à insulina, obesidade, doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas, entre outros, estão ligadas à progressão da fibrose acelerada e à cirrose. A gravidade da fibrose hepática está estreitamente correlacionada com o aumento do risco de carcinoma hepatocelular através da facilitação de aberrações genéticas e promoção de clones neoplásicos³¹.

Semelhante ao HCV, o ciclo de vida do HBV começa com a ligação do vírus ao seu receptor na superfície do hepatócito. Este receptor permaneceu indefinido por muito tempo, mas recentemente observou-se o polipéptido de co-transporte de taurocolato de sódio (NTCP) como um possível receptor para HBV³⁴. Porém estudos sugerem que pode haver outros receptores envolvidos na entrada de HBV no hepatócito.

Após sua entrada, o nucleocapsídeo contendo DNA circular viral é levado do citoplasma para o núcleo, onde sofre conversão em DNA circular covalentemente fechado através de mecanismos de reparo de DNA do hospedeiro^{32, 33}. Este DNA é responsável pelo estabelecimento da doença crônica do HBV à medida que adquire componentes do hospedeiro para formar minicromossomo. HBV transcreve proteínas e moléculas de RNA através da enzima transcriptase reversa, que sintetizaram novas cadeias do DNA, que adquirem membranas lipídicas através do complexo de Golgi e são colocadas para fora da superfície da célula hospedeira³⁵. Assim, o HBV segue este ciclo de vida complexo envolvendo transcrição reversa semelhante aos retrovírus, ao contrário dos vírus de DNA.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

De maneira geral, as hepatites virais B e C podem se apresentar como hepatite aguda e crônica. Em ambas, o diagnóstico confirmatório só é possível por meio de exames sorológicos específicos e/ou exames de biologia molecular para detecção do vírus¹¹.

Na hepatite aguda a clínica pode variar desde formas subclínicas, apresentando poucos sintomas ou nenhum, até formas fulminante¹¹. Na maioria dos casos o quadro evolui apresentando sintomas inespecíficos, tais como febre, mal-estar, náuseas, vômitos, dor no quadrante superior direito, mialgia, colúria e hipocolia fecal, podendo ser icterica ou anictérica, com níveis elevados de aminotransferases^{11, 25, 36}.

Por sua vez, as hepatites crônicas são, em sua maioria, assintomáticas ou oligossintomáticas, nas quais os quadros clínicos graves só se manifestam em fases adiantadas de acometimento hepático. Os sintomas, assim como na forma aguda, são inespecíficos, podendo apresentar, cansaço, mal-estar, dor abdominal intermitente, dores nas articulações além de uma sensação geral de estar mal com uma qualidade de vida global reduzida²⁹.

De 10% a 20% das pessoas infectadas que já apresentam cirrose serão descompensadas clinicamente dentro de 5 anos, devido ao desenvolvimento de hipertensão portal, que levava a sintomas mais específicos dessa complicação, como, varizes esofágicas, ascite, coagulopatia, encefalopatia ou carcinoma hepatocelular. Além disso, eles podem ter sinais e sintomas de outras manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia mista, glomerulonefrite membranoproliferativa, porfíria cutânea tarda, líquen plano, alterações neurocognitivas, resistência à insulina e distúrbios linfoproliferativos das células B. O diagnóstico, em geral, é realizado ao acaso em exames de avaliação de rotina ou na triagem em bancos de sangue^{25, 28, 36}.

DIAGNÓSTICO

Devido a sua natureza passiva e suas poucas manifestações clínicas, os diagnósticos das hepatites causadas pelo HBV e HCV se torna um desafio para a grande maioria dos profissionais de saúde. Como já dito anteriormente, os exames *Gold Standard* para a realização do diagnóstico não são solicitados rotineiramente pelos serviços médicos, e é de importância crucial a identificação dos sintomas e dos resultados dos exames inespecíficos, como ponto de partida para que a investigação específica possa identificar os portadores de hepatites virais³⁷.

Dentre os resultados de exames inespecíficos, tanto para hepatites agudas quanto crônicas, os níveis aumentados de aminotransferases são os resultados laboratoriais que podem indicar a condição de hepatopatia²⁵. A alaninoaminotransferase ou transaminase glutâmico-pirúvica (ALT ou TGP) e a aspartatoaminotransferase ou transaminase glutâmico-oxalacética (AST ou TGO), mesmo não sendo específicas para nenhum tipo de hepatite, são marcadores sensíveis de lesão hepática, podendo permanecer dez vezes acima do limite superior da normalidade na fase aguda da infecção, tornando-se, assim, um importante indício para iniciar a investigação do estado clínico do paciente^{11, 36}.

HEPATITE C

O HCV possui um genoma que codifica apenas uma única poliproteína que é processada em proteínas funcionais, portanto, o diagnóstico da infecção se baseia principalmente na detecção de anticorpos contra os polipeptídeos recombinantes do vírus (anti-HCV) e por ensaio baseado em reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar o RNA viral do HCV, que é o primeiro marcador a aparecer uma a duas semanas após a infecção. O teste direto para o RNA é necessário para distinguir entre infecção em curso ou prévia em pessoas com anticorpos contra o HCV (anti-HCV)³⁰.

Os pacientes devem ser triados inicialmente através do anti-HCV. Se o rastreio for positivo, o diagnóstico requer confirmação da infecção usando o HCV-RNA. Se o RNA viral estiver presente, o teste de genótipo e carga viral deve ser realizado para determinar o regime de tratamento adequado e a duração³⁷.

Pacientes com anticorpos contra a hepatite C, mas teste negativo para o RNA viral (confirmado em duas ocasiões com pelo menos um mês de intervalo) não tem hepatite C crônica. Eles podem ter se curado espontaneamente da infecção, já terem sido previamente tratada com sucesso, ou terem um resultado de anticorpos falso positivo. Existem três cenários em que o teste HCV-RNA deve ser realizado antecipadamente, nomeadamente, exposição confirmada nos últimos 6 meses, um hospedeiro imunocomprometido e suspeita de reinfecção³⁷.

Todos os pacientes devem ser avaliados para doença hepática e comorbidades. Estudos comprovam que pacientes com história de excesso de ingestão de álcool, excesso de peso ou obesidade, e de diabetes tipo 2 ou outra doença hepática aumenta significativamente a chance de um indivíduo ter fibrose avançada ou cirrose³¹.

Exames complementares como, avaliação da função renal, glicose, outras infecções transmitidas pelo sangue, como HIV, hepatite B, enzimas hepáticas e contagem sanguínea total, devem ser solicitadas.

Antes de determinar a estratégia de tratamento de HCV, o próximo passo é o estágio da doença que utiliza biópsia hepática (padrão-ouro) ou modalidades de imagem, como o Fibroscan. Por fim, todos esses pacientes também devem ser submetidos a rastreio para carcinoma hepatocelular. Dos seis principais genótipos agrupados no mundo, os genótipos 1, 2 e 3 são os mais frequentes no Brasil³⁸.

A distinção entre a infecção aguda e crônica para a hepatite C é diferenciada pelo tempo em que o HCV permanece detectável no portador, ou seja, para ser diagnosticada como hepatite crônica o vírus deve ser detectado por tempo superior a seis meses. Em contrapartida, para a hepatite B a distinção é dada claramente apenas pela avaliação de marcadores sorológicos³⁹.

É importante destacar que o HCV é uma das maiores agentes responsáveis por cirrose e transplante hepático no Mundo Ocidental e é naturalmente instável, o que caracteriza a sua variabilidade e prejudica o desenvolvimento de uma vacina contra esse vírus¹.

HEPATITE B

O HBV é constituído de uma estrutura externa (envelope viral) e outra interna (core), que serão os agentes

que estimularão a formação de anticorpos utilizados para investigação dos marcadores sorológicos de triagem. Os marcadores sorológicos da infecção por HBV são, nomeadamente, HBsAg que corresponde ao antígeno de superfície do HBV, anti-HBs que corresponde ao anticorpo para antígeno de superfície do HBV, anti-HBc que se trata do anticorpo para antígeno core da hepatite B, HBeAg o antígeno “e” da hepatite B, anti-HBe o anticorpo para antígeno “e” da hepatite B, imunoglobulina M e G contra o antígeno do núcleo da hepatite B (IgM/IgG anti-HBc) e DNA sérico de HBV⁴⁰.

Os primeiros marcadores detectáveis na infecção aguda são HBsAg e IgM anti-HBc. O anti-HBc total estará presente durante todo o período em que o indivíduo estiver infectado, seja na infecção aguda ou crônica, e também naqueles que se recuperaram de uma infecção passada, sendo que ele isoladamente positivo pode indicar um resultado falso positivo. A detecção de HBsAg indica infecção aguda precoce⁴¹.

O HBeAg é um marcador de níveis elevados de replicação viral, indicando que pessoa infectada tem uma alta taxa infecciosa. A persistência do HBeAg por mais de 10 Semanas e / ou HBsAg e DNA sérico de VHB por mais de 6 Meses, indica transição para infecção crônica pelo VHB⁴².

A detecção de anti-HBs indica imunidade contra o HBV. Anti-HBs também podem ser detectados em indivíduos que foram imunizados pela vacina da hepatite B. A maioria dos indivíduos que se recuperam da infecção pelo HBV são esperados para ambos Anti-HBs e anti-HBc⁴³.

A infecção crônica por HBV é definida como a Presença de HBsAg no soro por pelo menos 6 meses ou a presença de HBsAg em uma pessoa que com teste negativo para IgM Anti-HBc⁴³. Ao contrário dos indivíduos que se recuperam de uma infecção aguda por HBV, pacientes com infecção crônica não produzem anti-HBs e a positividade do soro HBsAg tipicamente persiste por um longo período de tempo⁴³.

Como já dito anteriormente, é realizado a análise qualitativos e quantitativos do HBV-DNA, sendo este último utilizado para monitoramento de carga viral, o qual é requisito de análise na determinação da fase clínica da infecção e para inclusão em esquemas terapêuticos^{14,25}.

Tanto o HBV quanto o HCV dão origem a vários tipos de vírus, denominado genótipos, e subtipos, ou subgenótipos, sendo que até o momento são conhecidos oito genótipos do HBV, classificados como genótipo de A a H, os quais variam tanto por sequência de nucleotídeos (unidade monomérica do DNA ou RNA) como em sua distribuição geográfica, e apresentam diferenças nas respostas ao tratamento e na evolução para a hepatite crônica. Por apresentar estrutura estável e ser vírus DNA, a vacina contra o HBV é uma realidade nos programas mundiais de vacinação^{11,43,44}.

TRATAMENTO

Para o tratamento da hepatite aguda, como regra, recomenda-se o acompanhamento ambulatorial tão somente com o uso de medicamentos para tratamento sintomático de vômitos e febre quando pertinente, evitando-se os fármacos com potencial hepatotóxico, e aconselhando-se repouso, dieta de fácil digestão e abstinência ao consumo alcoólico. Os

principais objetivos de tratamento para pacientes com infecção por HBV é impedir a progressão para doença hepática grave^{25, 28}.

A prevenção da cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular são mais importantes. O tratamento pode erradicar permanentemente a infecção por HCV de modo que o RNA do HCV não seja mais detectável no sangue ou no fígado com declínio nos títulos de anticorpos e patologia hepática melhorada²⁵.

No caso da hepatite B crônica, que são positivos para o HBeAg sérico, tem o tratamento aconselhável quando o nível sérico do DNA do HBV é igual ou superior a 105 cópias/ML e o nível TGP do soro é elevado por 3-6 meses. Para pacientes com infecção crônica pelo HBV que são negativos para HBeAg, o tratamento é recomendado quando o nível sérico de DNA 104 cópias/mL e o TGP está elevado por 3-6 meses⁴⁵.

O tratamento deverá ser realizado em ambulatório especializado, devido à complexidade do acompanhamento, sob a orientação de profissionais de saúde capacitados e seguindo os critérios de avaliação dos protocolos de tratamento disponíveis¹¹.

Atualmente, no Brasil, as opções farmacológicas preconizadas pelo Ministério da Saúde são interferon recombinante alfa-2b (INF α -2b), lamivudina, interferon recombinante alfa-2a (INF α -2a), interferons peguizados alfa-2a e alfa-2b (PEG INF α -2a e PEG INF α -2b), bem como tenofovir, entecavir e adefovir, atendendo às necessidades terapêuticas de fármacos variados para situações específicas. Além desses fármacos, telbivudina e entricitabina são citados em outros protocolos internacionais^{25, 28}.

A nível mundial, a tendência é que se utilize fármacos específicos, dependendo do quadro clínico e da presença ou não da resistência a qualquer um dos fármacos, obedecendo aos critérios para esquemas terapêuticos estabelecidos pelos protocolos clínicos e de tratamento^{39, 46}.

A base do tratamento para as hepatites B e C, é a inibição da multiplicação viral nas células do hospedeiro, agindo em vários níveis desde a replicação viral, entrada do vírus nas células do hospedeiro, a incorporação do material genético viral no núcleo e a sua reprodução, até a produção de mensageiros, enzimas e proteínas para a formação de novos vírus⁴⁷.

Os interferons são proteínas da família das citocinas, sintetizados naturalmente por células de mamíferos, e atualmente produzidos para uso terapêutico pela tecnologia do DNA recombinante, tem como função a estimulação direta da resposta imune adaptativa. Recentemente, desenvolveu-se métodos de peguilação, com inserção de moléculas de polietilenoglicol (PEG) na estrutura proteica, surgiram os interferons peguizados, cuja meia-vida é maior e, conseqüentemente, necessitam de administração menos frequente⁴⁷.

Ocorre a indução para produção de enzimas que inibem a tradução do RNAm viral em proteínas virais, interrompendo, assim, a reprodução do vírus nas células infectadas do hospedeiro. Adicionalmente, ocorre a interação com a resposta imune inata, promovendo proliferação, ativação e maturação de suas células através de diversos mecanismos celulares^{36, 48}.

Os demais fármacos que fazem parte do arsenal terapêutico para o tratamento da hepatite B crônica são os análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo que pertencem a três classes: análogos de L-nucleosídeo (lamivudina, telbivudina e entricitabina), de deoxiguanosina (entecavir) e fosfonatos de nucleosídeo acíclico (tenofovir e adefovir). Sua principal atividade antiviral é a cessação da replicação do HBV, através da entrada do análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo na célula do hospedeiro, onde são fosforilados e passam a competir com os substratos equivalentes fosforilados naturais do hospedeiro, usados na formação do DNA pró-viral, provocando, assim, a interrupção da cadeia ao serem incorporados na molécula de DNA do HBV em crescimento^{25, 47}.

Na hepatite C aguda, os fármacos recomendados são INF α -2a ou INF α -2b, em monoterapia. Enquanto que, para a hepatite C crônica, são recomendados INF α -2a ou INF α -2b, em monoterapia ou associado à ribavirina, além de PEG INF α -2a ou PEG INF α -2b, em monoterapia ou associado à ribavirina, ou apenas ribavirina em monoterapia. O interferon alfa é prescrito em associação com a ribavirina dependendo de vários fatores clínicos e laboratoriais, incluindo o genótipo do HCV^{13, 36}.

CONCLUSÃO

As hepatites virais são comuns e têm grande impacto mundial sobre a saúde pública, principalmente devido à grande morbidade e mortalidade. O diagnóstico tardio pode levar a complicações graves, maltratadas e em estágios avançados, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular.

As hepatites B e C podem se apresentar como hepatite aguda e crônica. Em ambas as manifestações clínicas são escassas, podendo ser até assintomáticas. O diagnóstico confirmatório só é possível por meio de exames sorológicos específicos e/ou exames de biologia molecular para detecção do vírus.

Nos pacientes com suspeita de infecção pelo HCV devem ser triados inicialmente através do anti-HCV. Se o rastreio for positivo, o diagnóstico requer confirmação da infecção usando o HCV-RNA. Se o RNA viral estiver presente, o teste de genótipo e carga viral deve ser realizado para determinar o regime de tratamento adequado e a duração.

Na infecção pelo HBV o diagnóstico é realizado através da análise de diversos exames laboratoriais, nomeadamente, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe IgM/IgG anti-HBc e DNA sérico de HBV. Sendo que, a detecção de HBsAg indica infecção aguda precoce.

O tratamento deverá ser realizado em ambulatório especializado, devido à complexidade do acompanhamento, sob a orientação de profissionais de saúde capacitados e seguindo os critérios de avaliação dos protocolos de tratamento disponíveis.

Para o tratamento da hepatite aguda recomenda-se o acompanhamento ambulatorial tão somente com o uso de medicamentos para tratamento sintomático de vômitos e febre quando pertinente, evitando-se os fármacos com potencial hepatotóxico, e aconselhando-se repouso, dieta de fácil digestão e abstinência ao consumo alcoólico.

Atualmente, no Brasil, as opções farmacológicas preconizadas pelo Ministério da Saúde são interferon recombinante alfa-2b (INF α -2b), lamivudina, interferon recombinante alfa-2a (INF α -2a), interferons peguados alfa-2a e alfa-2b (PEG INF α -2a e PEG INF α -2b), bem como tenofovir, entecavir e adefovir, sendo que a base do tratamento é a inibição da multiplicação viral nas células do hospedeiro, agindo em vários níveis desde a replicação viral, entrada do vírus nas células do hospedeiro, a incorporação do material genético viral no núcleo e a sua reprodução, até a produção de mensageiros, enzimas e proteínas para a formação de novos vírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization (WHO) [homepage na internet]. Fact sheet N° 204 – Hepatitis B [Citado em 11 jun 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html>.
- World Health Organization (WHO) [homepage na internet]. Fact sheet N° 164 – Hepatitis C [Citado em 19 jun 2017]. Disponível em: <https://apps.who.int/inf-fs/en/fact164.html>.
- World Health Organization (WHO) [homepage na internet]. Sixty-Third World Health Assembly [Citado em 19 jun 2017]. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf
- World Health Organization (WHO) [homepage na internet]. Weekly Epidemiological Record. [Citado em 19 jun 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7706.pdf>
- Hsu EK, Murray KF. Hepatitis B and C in children. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008; 5(6): 311-320.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatol*. 2002; 36(5): S35-46.
- Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Artigos 196 e 198, inciso II. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
- Ministério da Saúde (BR) Secretária de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR); 2009.
- Ministério da Saúde (BR) Secretária de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: o Brasil está atento. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR); 2008.
- Ministério da Saúde (BR) Secretária de Vigilância em Saúde. Manual de Aconselhamento em Hepatites Virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR); 2005.
- Ministério da Saúde (BR) Secretária de Vigilância em Saúde. Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR); 2008.
- Brasil. Portaria GM/MS 860, de 4 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica B. Brasília, DF: 2002.
- Brasil. Portaria SVS/MS 34, de 28 de setembro de 2007. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral C. Brasília, DF: 2007.
- Brasil. Portaria GM/MS 2561, de 28 de outubro de 2009. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Co-infecções. Brasília, DF: 2009.
- Ministério da Saúde [homepage na internet]. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. [Citado em 11 nov 2010]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/boletim_hepatites_final.pdf
- Beneson AS. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15nd ed. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; 1992. 262-80 p.
- Coura JR. Síntese das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro (RJ): Ed. Guanabara Koogan; 2008. 228-34 p.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MS. Microbiologia médica. Rio de Janeiro (RJ): Ed. Elsevier; 2010. 629-42 p.
- Alves NP, Lima LM, Barbosa VF, Pimenta GA, Moraes-Souza H, Martins PRJ. Ocorrência de sorologia positiva para hepatite B nos doadores de sangue do hemocentro regional de Uberaba (MG) no período de 1995 a 2009. *Rev Pat Trop*. 2012; 41(2): 145-54.
- Levinson W. Microbiologia médica e imunologia. Porto Alegre (RS): Ed Artmed; 2010. 295-304 p.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL. Harrison Medicina interna. Rio de Janeiro (RJ): Ed McGraw Hill; 2008. 1937-38 p.
- Paintsil E, Binka M, Patel A, Lindenbach BD, Heimer R. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *J Infect Dis*. 2014; 209(8): 1205-11.
- Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4):1382-92.
- Chhatwal J, Wang X, Ayer T, Kabiri M, Chung RT, Hur C, Donohue JM, Roberts MS, Kanwal F. Hepatitis C Disease Burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2016; 64(5):1442-50.
- Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3): 661-2.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009; 49 (5): S45–S55.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006; 45(4): 529-38.
- Marcellin P, Dusheiko G, Zoulim F, Esteban R, Hadziyannis S, Lampertico P, Manns M, Shouval D, Yurdaydin C. (Colab.) EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50(2): 227-42.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349(9055):825-32.
- Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J. Clin. Microbiol*. 2015 Mar; 53(3):967-72.
- Quiroga JA, Llorente S, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, López-Alcorocho JM, Pardo M, Carreño V. Virus-specific T-cell responses associated with hepatitis C virus (HCV) persistence in the liver after apparent recovery from HCV infection. *J. Med. Virol*. 2006 Sep; 78(9):1190-7.
- Schmitz A, Schwarz A, Foss M, Zhou L, Rabe B, Hoellenriegel J, Miriam S, Nelly P, Michael K. Nucleoporin 153 arrests the nuclear import of hepatitis B virus capsids in the nuclear basket *PLoS Pathog*. 2010; 6(1): e1000741. doi: 10.1371/journal.ppat.1000741.
- Guo H, Jiang D, Zhou T, Cuconati A, Block TM, Guo JT. Characterization of the intracellular deproteinized relaxed circular DNA of hepatitis B virus: an intermediate of covalently closed circular DNA formation. *J Virol*. 2007; 81(22): 12472–84.
- Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, Huang Y, Qi Y, Peng B, Wang H, Fu L, Song M, Chen P, Gao W, Ren B, Sun Y, Cai T, Feng X, Sui J, Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 2012; 1:e00049. doi: 10.7554/eLife.00049.
- Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015; 479-480: 672-86. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.031.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1335-74.

- 37 Andrade LdeO, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis.* 2009 Jan;1(1):33-7.
- 38 Focaccia, R, Baraldo DCM, Ferraz MLG, Martinello ALC, Carrilho FJ, Gonçalves Jr. FL, Pedroso MLA, Coelho HSM, Lacerda MA, Brandão CE, Mattos AA, Lira, LGC, Zamin Jr. I, Pinheiro JOP, Jovo CV, Both CT, Soares JAS, Dittrich, S. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(5): 348-55.
- 39 Gluud LL, Gluud C. Meta-analyses on viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(2): 315-30.
- 40 Liang, TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology.* 2009; 49(5):S13-S21.
- 41 Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64(Rr-03): 1-137.
- 42 Sagnelli C, Ciccozzi M, Pisaturo M, Lo Presti A, Cella E, Coppola N, Sagnelli E. The impact of viral molecular diversity on the clinical presentation and outcome of acute hepatitis B in Italy. *New Microbiol.* 2015; 38(2):137-47.
- 43 Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006; 28: 112-25.
- 44 Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobi Pancreat Dis Int.* 2008; 7(5): 457-64.
45. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, McHugh JA, Petersen GM, Rein MF, Strader DB, Trotter HT. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009; 150(2): 104-10.
- 46 Muller C. Chronic Hepatitis B and C – current treatment and future therapeutic prospects. *Wien Med Wochenschr.* 2006; 156(13-14): 391-6.
- 47 Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: Antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2002; 97(7): 1618-28.
- 48 Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature.* 2005; 436: 967-72.