

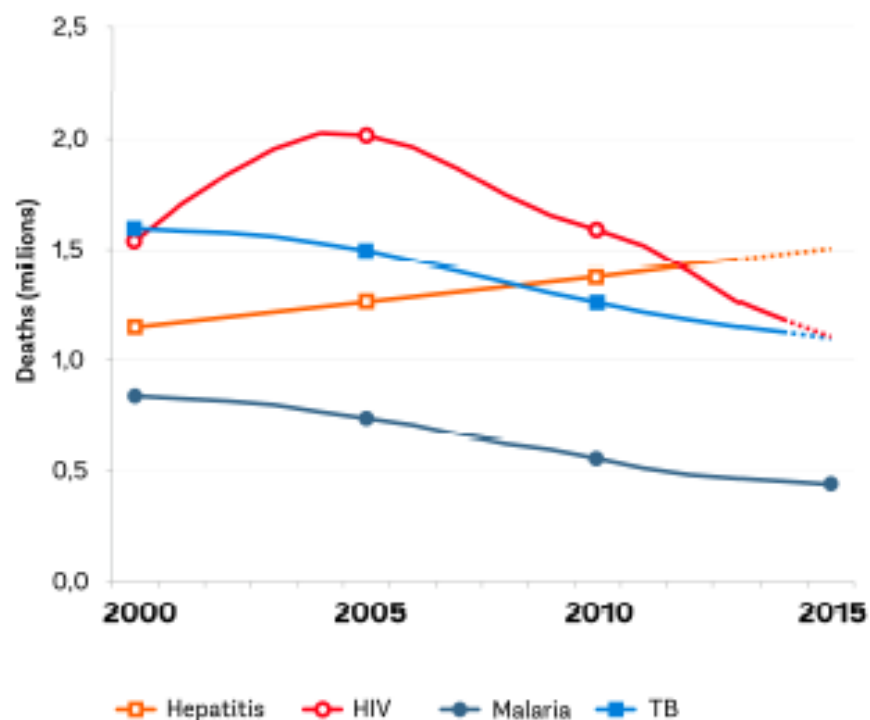
Epidemiologia da transmissão vertical do HBV e HVC

04 de maio de 2016

Dra Irene Kazue Miura

Um grande problema de saúde pública mundial

Figure 2. Estimated global number of deaths due to viral hepatitis, HIV, malaria and TB, 2000-2015



Hepatites virais

7ª causa de mortalidade globalmente (2013)

1.4 milhões de óbitos/ano
Infecção aguda, cirrose e cancer

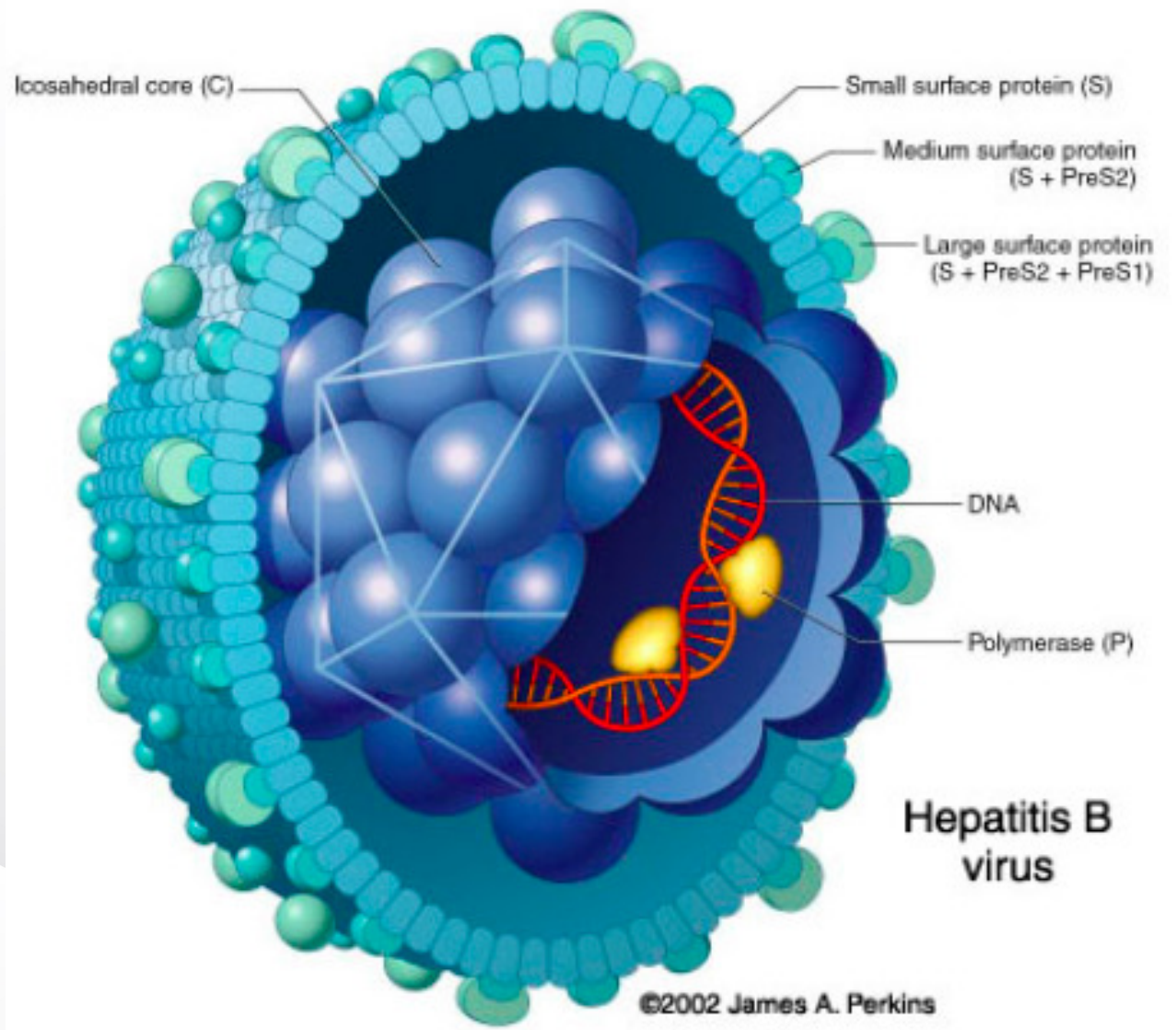
47% - HBV

48% - HCV

5% - HAV, HEV

I Simpósio de
Transmissão
Vertical

Infecção pelo HBV



2 bilhões de infectados
248 milhões de portadores crônicos
Prevalência global 3,6%
20 milhões de óbitos entre 2015-2030

7,4 milhões de portadores crônicos nas Américas
Seroprevalência média de 0,81%

I Simpósio de
Transmissão Vertical

OMS, 2016

Endemicidade global do AgHBs (1957-2013)



Endemicidade	Localização	Idade de infecção	Modo de transmissão	Cronicidade	Risco de HCC
Baixa (<2%)	America Norte Europa Ocid	Adulto jovem	Percutânea Sexual	Rara	Baixo
Alta (>=8%)	Áfr Subsariana Extremo Or	RN Lactente	Perinatal Horizontal	Provável	Alto

Padrão global de infecção crônica pelo HBV

- Alta (>8%)
 - 45% da população global
 - Risco de infecção crônica > 60%
 - Infecção comum na infância precoce
- Intermediária (2-7%)
 - 43% da população global
 - Risco de infecção crônica 20-60%
 - Infecção ocorre em todas as faixas etárias
- Baixa (<2%)
 - 12% da população global
 - Risco de infecção crônica < 20%
 - Maioria das infecções ocorrem no adultos do grupo de risco

Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013

	Number of studies	Number of participants	Prevalence estimates (% 95% CI)	Population size per country	HBsAg positive population
Argentina	11	3549199	0.77% (0.77-0.78)	40374224	312806
Barbados	1	500	1.40% (0.67-2.91)	280396	3926
Belize	5	2231	4.71% (3.90-5.67)	308595	14524
Bolivia	4	1357	0.44% (0.20-0.98)	10156601	44908
Brazil	108	3898502	0.65% (0.65-0.66)	195210154	1275813
Canada	25	498814	0.76% (0.74-0.79)	34126240	260865
Chile	2	1179	0.68% (0.34-1.35)	17150760	116375
Colombia	5	3794	2.29% (1.86-2.82)	46444798	1065023
Costa Rica	2	7262	0.62% (0.46-0.83)	4669685	28936
Cuba	1	538	1.30% (0.62-2.70)	11281768	146789
Dominican Republic	1	489	4.09% (2.65-6.25)	10016797	409685
Ecuador	1	500	2.00% (1.08-3.68)	15001072	300021
Guatemala	1	12668	0.22% (0.15-0.32)	14341576	31699
Haiti	2	155	13.55% (9.00-19.89)	9896400	1340803
Jamaica	3	825	3.76% (2.65-5.29)	2741485	103013
Mexico	32	787039	0.20% (0.19-0.21)	117886404	237858
Nicaragua	2	1452	0.55% (0.28-1.10)	5822209	32078
Panama	3	6493	1.68% (1.39-2.02)	3678128	61746
Peru	18	18213	2.10% (1.90-2.32)	29262830	615366
Suriname	2	1253	3.91% (2.97-5.14)	524960	20529
USA*	4	112505	0.27% (0.24-0.30)	312247116	843724
Venezuela	15	138249	0.48% (0.44-0.52)	29043283	139283
Total	248	9043217	0.81% (0.81-0.81)	937089925	7622334

Countries in Region of the Americas where no eligible reports on HBV reporting HBsAg were available were: Antigua and Barbuda, The Bahamas, Dominica, El Salvador, Grenada, Guyana, Honduras, Paraguay, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Trinidad and Tobago, and Uruguay. * Of the 420 articles for the USA that were full text reviewed, four entailed original NHANES data for HBsAg and fulfilled the eligibility criteria of this systematic review and were hence included.

Table 2: HBsAg seroprevalence and the number of people living with chronic HBV in the general population in the WHO Region of the Americas

I Simpósio de
Vertical
Transmissão

Infecção pelo HBV

- Infecção pelo HBV ocorre somente nos seres humanos

Transmissibilidade

- 1-2 meses antes e depois do início dos sintomas
- Portadores de infecção aguda ou crônica pelo HBV com AgHBs presente no sangue
- O vírus permanece viável por pelo menos 7 dias nas superfícies ambientais

Infecção pelo HBV

Concentração do HBV

Alta

Moderada

Baixa/não detectável

sangue	semen	
soro	fluido vaginal	
exsudatos feridas	saliva	urina, fezes, suor
	lágrimas	leite materno

Replicação em tecidos

medula óssea, tecido linfóide, cérebro, pâncreas, cólon, ovários, testículos, baço, rins, estômago, coração, tireóide, pulmões

Replicação em células

endotélio, epitélio, stem cells hematopoiéticas, neurônios, macrófagos, fibroblastos

Infecção pelo HBV

MODOS DE TRANSMISSÃO

PERINATAL OU VERTICAL (TMI)

HORIZONTAL

contato com pessoas infectadas:
sangue, saliva, lesões de pele, mordidas

PARENTERAL

transfusão de sangue/derivados, tatuagem,
droga EV, material contaminado,
órgãos transplantados

SEXUAL



I Simpósio de
Transmissão
Vertical

Infecção pelo HBV

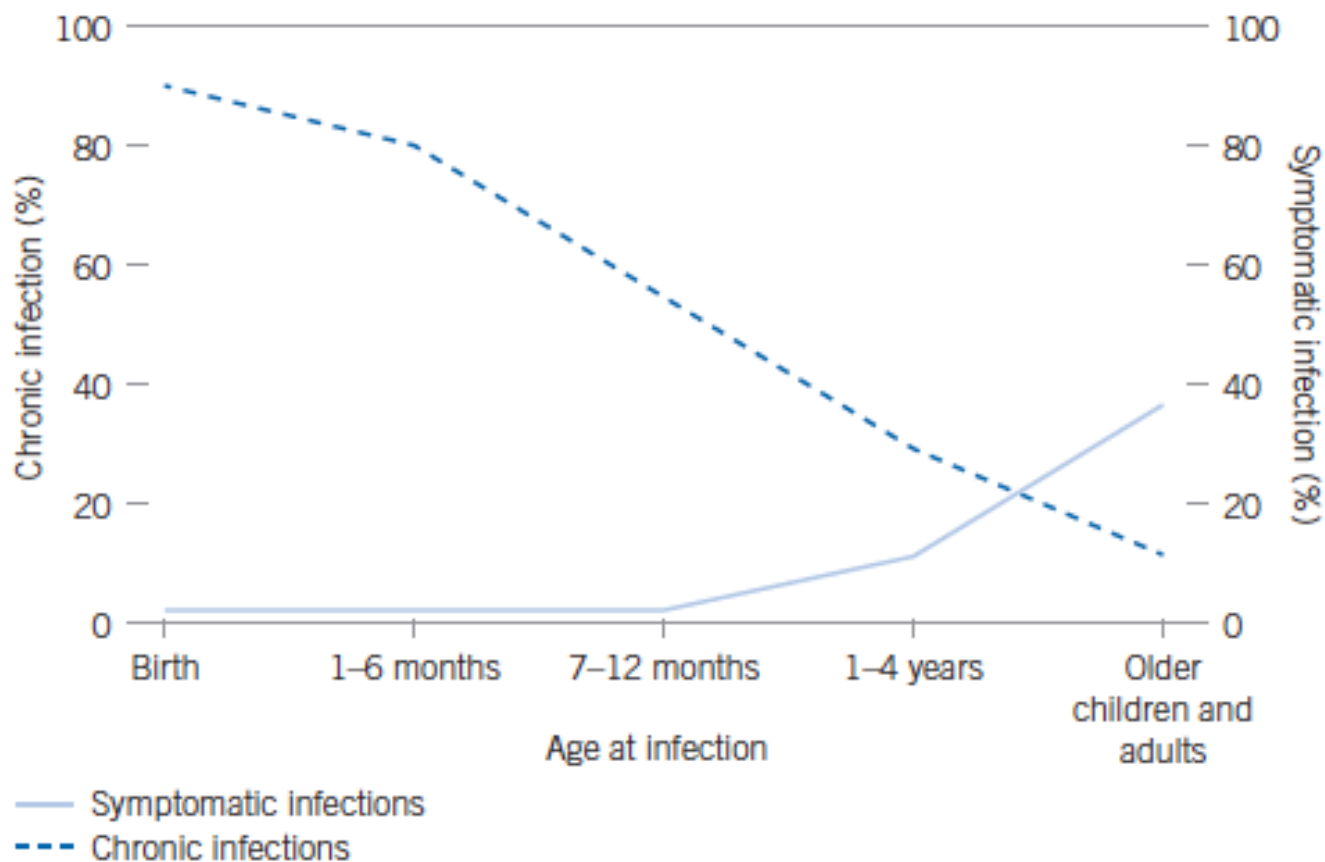
CRIANÇAS COM RISCO DE ADQUIRIR INFECÇÃO

- Crianças nascidas de mães infectadas pelo HBV
- Lactentes e crianças vivendo em comunidade de alta endemicidade
- Crianças adotadas ou imigrantes de regiões de alta endemicidade
- Contato intra-familiar com indivíduos com HC-HBV
- Adolescentes com comportamentos de alto risco



Risco de evolução para cronicidade

FIGURE 3.1 Outcome of hepatitis B infection by age at infection



RN – 90%
< 5a – 20-60%
Adultos – < 5%

Óbito por doença hepática crônica: 15-25%

Hepatite fulminante: 1% (adultos e cças)

HCC: 1% -Itália/Espanha
4% - Japão

Globalmente a maioria dos portadores de HCB foram infectados ao nascimento ou na infância precoce



Transmissão materno-infantil do HBV

- Principal modo de transmissão do HBV globalmente
- Importante fator de manutenção da reserva de infecção em algumas regiões (China e Sudeste Asiático)
- Estima-se 4.5 milhões de infecções/ano
- Transmissão perinatal ou infância precoce
 - Alta endemicidade: principal modo de transmissão
 - Baixa endemicidade: responsável por mais de 1/3 das infecções crônicas
- Até 20% das mulheres em idade reprodutora são portadoras crônicas de HBV

Transmissão perinatal do HBV

Hepatite crônica B: Impacto sobre o desfecho da Gestação

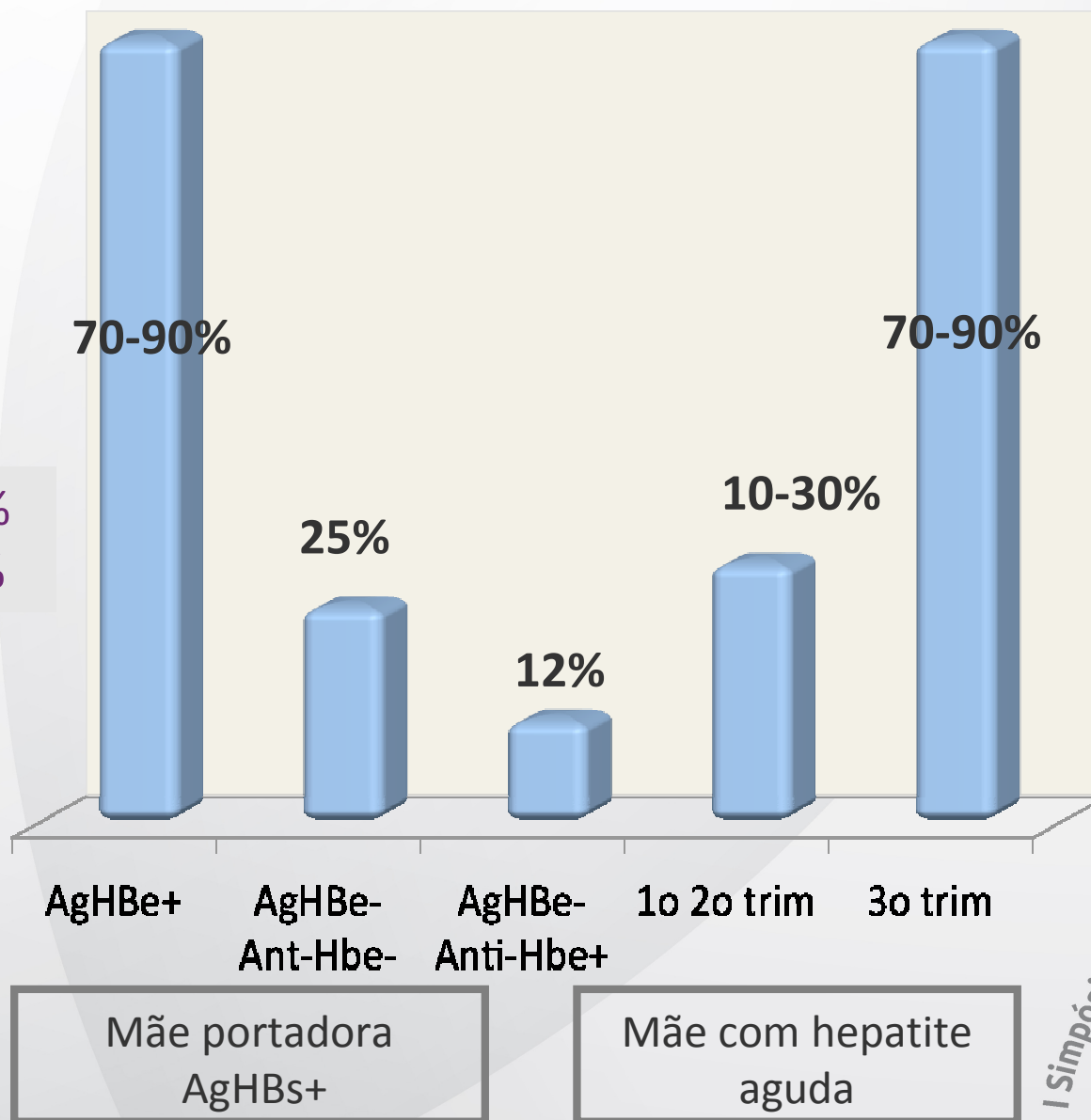
- Sofrimento Fetal
- Prematuridade
- Peritonite Amniótica
- Diabetes Mellitus Gestacional



“ A gestação é frequentemente bem tolerada tanto por portadoras crônicas inativas do HBV quanto por aquelas com hepatite crônica B”

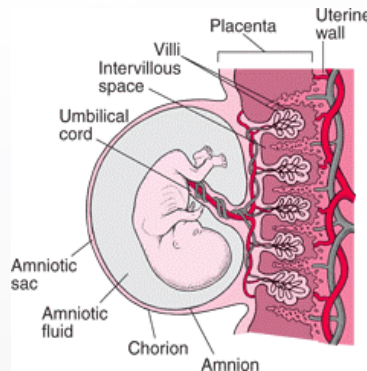


Transmissão perinatal do HBV



I Simpósio de
Transmissão Vertical

Vias de transmissão materno-infantil



Intrauterina

Contato com soro/fluidos
lesão da placenta (contração uterina)
procedimentos invasivos (amniocentese)
infecções específicas (TORCH)

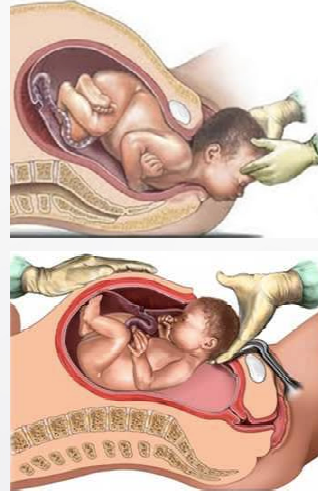
Transmissão celular
células placentárias
células mononucleares do sangue periférico

Transmissão genética
sêmen e oócitos infectados pelo HBV
transferem o vírus para o embrião



Estímulo à tolerância celular

Imunoproliferação Ineficaz



Perinatal

Contato com soro/fluidos maternos
Laceração da placenta (contração muscular)
Parto prolongado (> 9 horas)
Trauma (instrumentação durante o parto)

Pós-parto

Contato com fluidos corpóreos
(secreção vaginal)
Contato íntimo mãe-filho
Leite materno

Fissuras mamárias
Lesões cutâneas

I Simpósio de
Transmissão Vertical



Transmissão perinatal do HBV

Fatores de risco relacionados à transmissão viral

- Títulos maternos de AgHBe (OR 16 para TV)
- DNA-HBV materno no soro
- *Amniocentese e outros procedimentos*
- *Rotura prematura das membranas em pré-termos*
- *Aleitamento materno*
- *Tipo de parto*
- *Genótipo*
- *Mutantes core e pré-core*

Fatores de risco relacionados à transmissão viral

	AgHBs+		AgHBs -		p
Global	100	1.1%	9152	98.9%	
Idade materna					
<25 anos	26	1.8%	1396	98.2%	0.01
> 35 anos	17	0.9%	1858	99.1%	
Raça materna					
Asia/Ilhas Pacífico	81	1.4%	5752	98.6%	<0.01
Negro, não-hispânico	11	0.5%	2081	99.5%	
Branco, não hispânico	1	0.1%	694	99.9%	
Hispânico	2	0.6%	323	99.4%	
AgHBe materno					
Positivo	12	3.2%	362	96.6%	< 0.01
Negativo	0	0.0	772	100%	
Anti-HBe materno					
Positivo	1	0.2%	617	99.8%	<0.01
Negativo	6	3.2%	184	96.8%	
Carga viral materna					
>2000 UI/ml	4	2.1%	184	97.9%	0.04
<2000 UI/ml	0	0.0	241	100%	
Número de doses de vacinas					
≥3 doses	97	1.1%	9119	99.0%	0.01
<3 doses	3	6.7%	42	93.3%	

Transmissão perinatal do HBV

Títulos de DNA-VHB materno no soro

Taiwan, 1994 – 773 mães AgHBs+
Nível de DNA-VHB
5 pg/ml (150.000 UI/mL)
>1400 pg/ml (45.000.000 UI/mL)

OR para infecção pelo HBV

1

147

China, 2004 – 112 RN de mães AgHBs+
Nível de DNA-VHB
< 5 log₁₀ cópias/mL (<20.000 UI/mL)
9-10 log₁₀ cópias/mL (9 log₁₀ UI/mL)

Taxa infecção do RN

0%

50%

China, 2011 – Falha da imunoprofilaxia maior em mães AgHBe+
com DNA-VHB > 6 log₁₀ cópias/mL

Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention

Wan-Hsin Wen^{1,2}, Mei-Hwei Chang^{3,4}, Lu-Lu Zhao⁵, Yen-Hsuan Ni³, Hong-Yuan Hsu^{3,6}, Jia-Feng Wu³, Pei-Jer Chen^{4,7}, Ding-Shinn Chen^{4,7}, Huey-Ling Chen^{3,4,6,*}

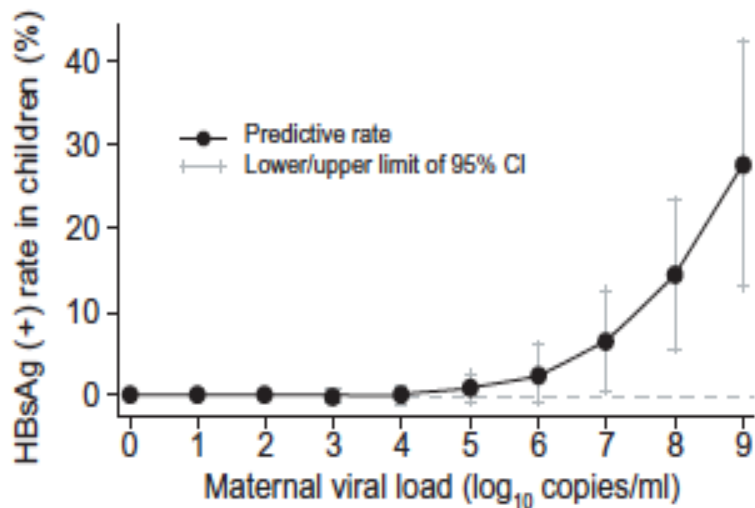


Fig. 3. Predictive rates of HBV infection at various maternal viral load levels by a multivariate logistic regression model.

Altos títulos de HBV DNA maternos
↓
> fator de risco de transmissão perinatal

Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? A meta analysis

32 estudos

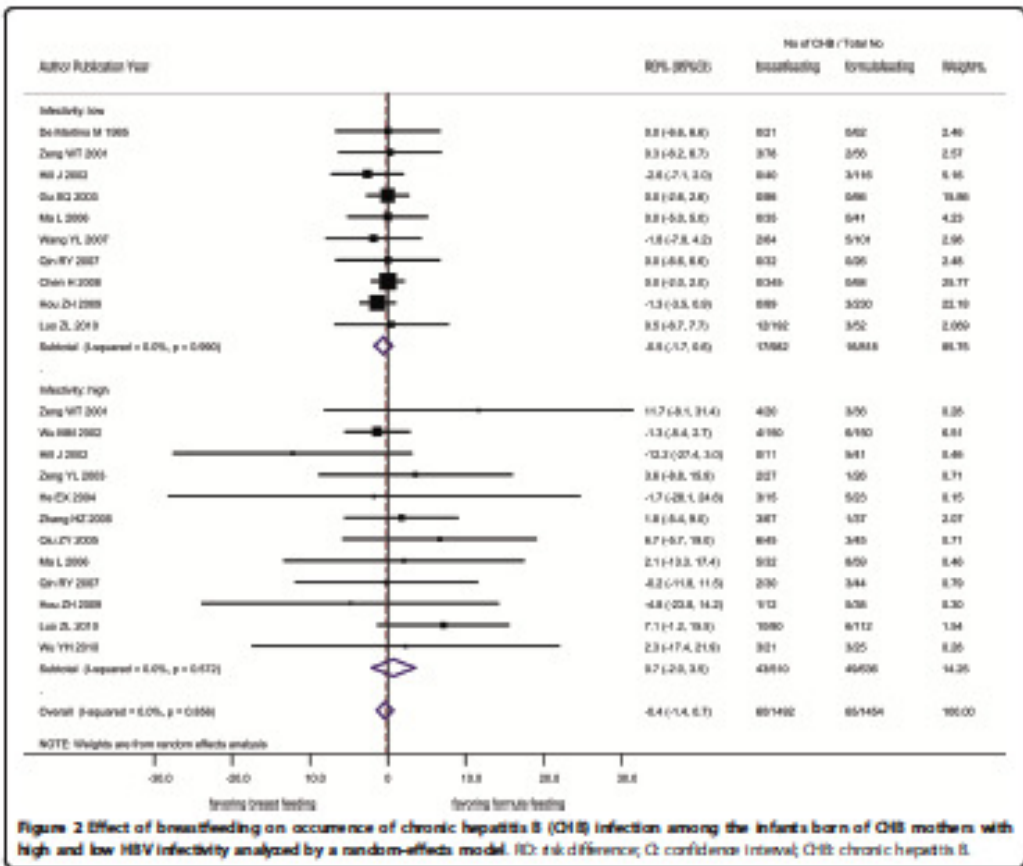
Aleitamento materno + 3 doses de vacina contra hepB

4.32% (244/5650) RN desenvolveram HCB
Diferença no risco de infecção entre LM e fórmulas: -0,8%

16 estudos

Diferença no risco de mães AgHBe+ e/ou DNA-VHB+ é 0.7, similar àquelas negativas para marcadores de infectividade

LM pode ter o HBV, porém o LM mesmo em mães com alta infectividade não está associado com risco demonstrável de HCB desde que os RN tenham sido vacinados ao nascimento



Zheng et al. BMC Public Health 2011

A Hepatite B pode ser prevenida!



I Simpósio de
**Transmissão
Vertical**

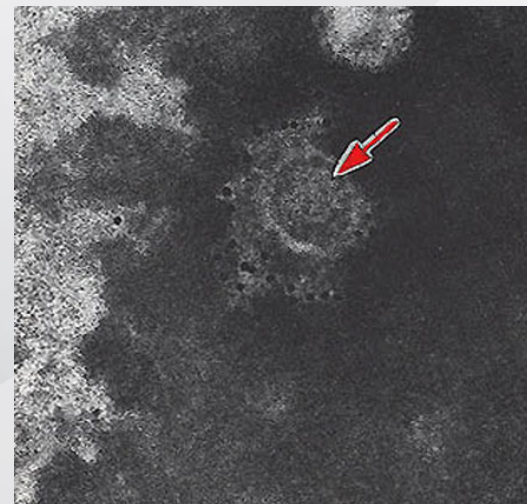
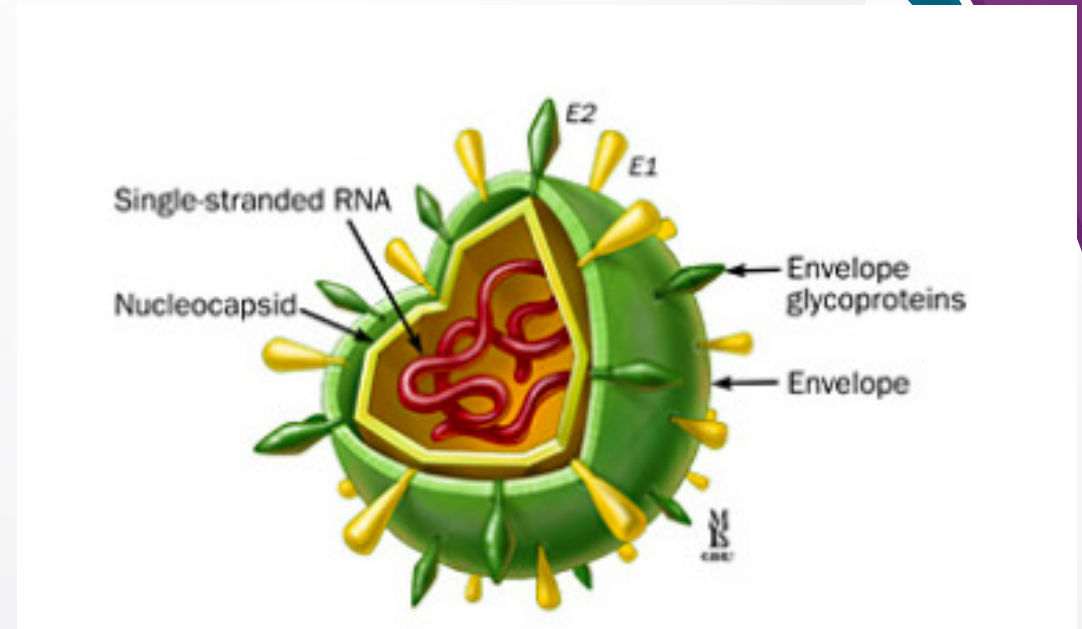


Vírus da Hepatite C

1989 - CHOO et al

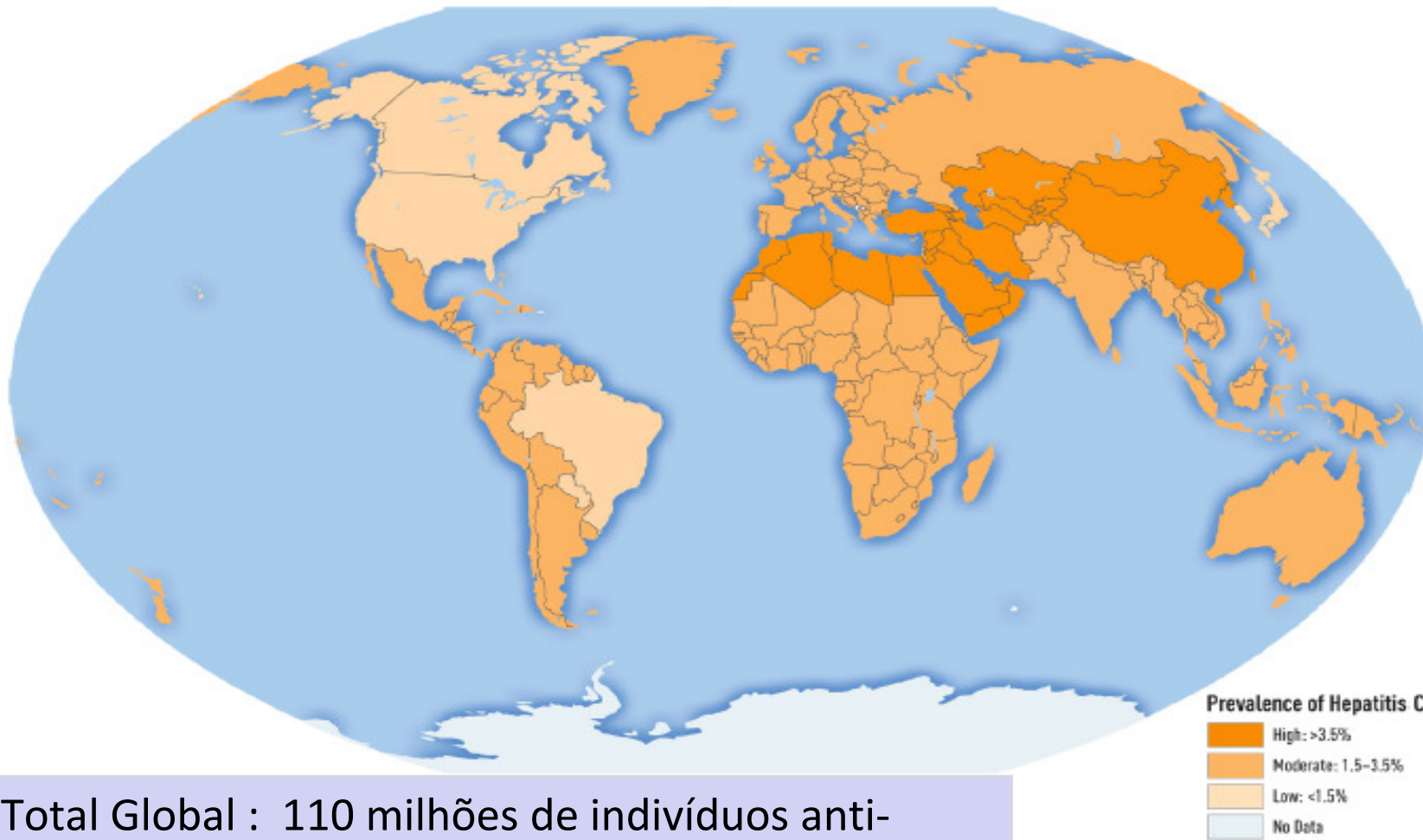
VHC - 80 - 90% das HANANB

Família	Flaviviridae
Tamanho	30 - 60 nm
Genoma	RNA hélice simples envelope lipídico 9400 nucleotídeos



I Simpósio de
**Transmissão
Vertical**

Prevalência Global do HCV



Prevalence of Hepatitis C

- High: >3.5%
- Moderate: 1.5-3.5%
- Low: <1.5%
- No Data

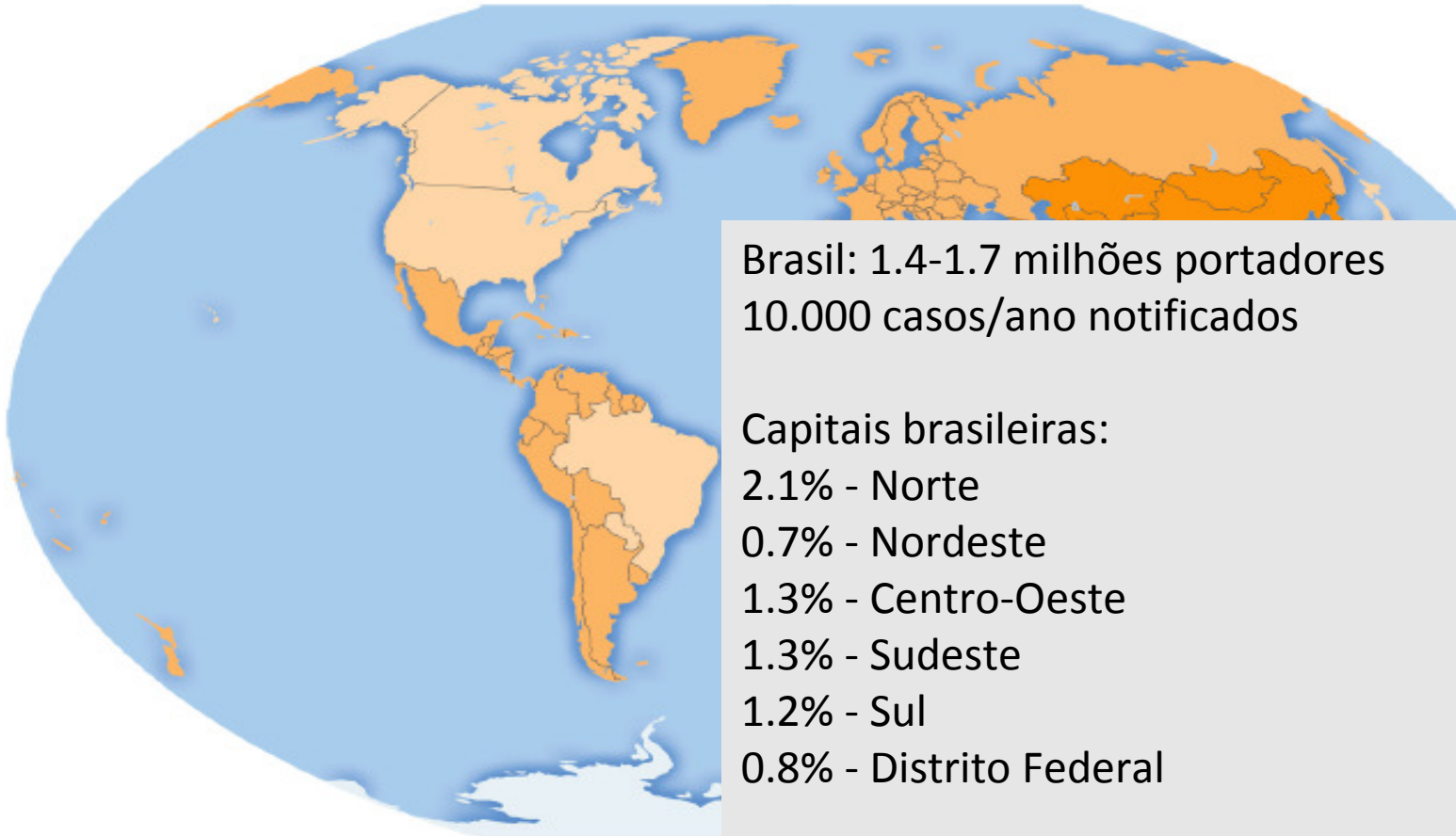
Total Global : 110 milhões de indivíduos anti-HCV+

80 milhões Óbitos: 1990 – 333.000
2010 – 499.000
2013 – 704.000

World Health Organization, New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and



Prevalência do HCV no Brasil



Brasil: 1.4-1.7 milhões portadores
10.000 casos/ano notificados

Capitais brasileiras:

2.1% - Norte

0.7% - Nordeste

1.3% - Centro-Oeste

1.3% - Sudeste

1.2% - Sul

0.8% - Distrito Federal

Fator de risco mais relevante entre 13-69 anos:
uso de drogas

MS, 2015, Brasil, 2010

MAP 3-5. DISTRIBUTION OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION¹

¹ Disease data source: Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. "Global Seroprevalence." *Hepatology* 2013; 57:1333-1342.



Prevalência Pediátrica do HCV

França: - 0.53%

EUA: 6-11 anos – 0.17%

12-19 anos – 0.39%

infecção crônica – 23.000 a 46.000

Canadá: infecção crônica – 6600

Países em desenvolvimento – 1.8-5.8%

Maior na África subsariana, bacia Amazônica e Mongólia

Maior prevalência mundial no Egito – 9 até 50% em algumas áreas rurais

Transmissão perinatal

10.000 – 60.000 casos/ano

EUA: 7500 casos novos/ano

Risco 26 x maior de óbito relacionado ao fígado na infecção adquirida na infância

Prevalence of Hepatitis C

High: >3.5%

Moderate: 1.5-3.5%

Low: <1.5%

No Data

Hepatitis C Antibody to HCV and

MAP 3-5. DISTRIBUTION

1 Disease data source: Morbidity and Mortality Seroprevalence. Hepatol

Tosone G et al. World J Hepatol 2014; 6: 538-548

Distribuição Global dos genótipos do HCV

FIGURE 2.1 Global distribution of genotypes of HCV (18)

Genótipo 1: 64,9%

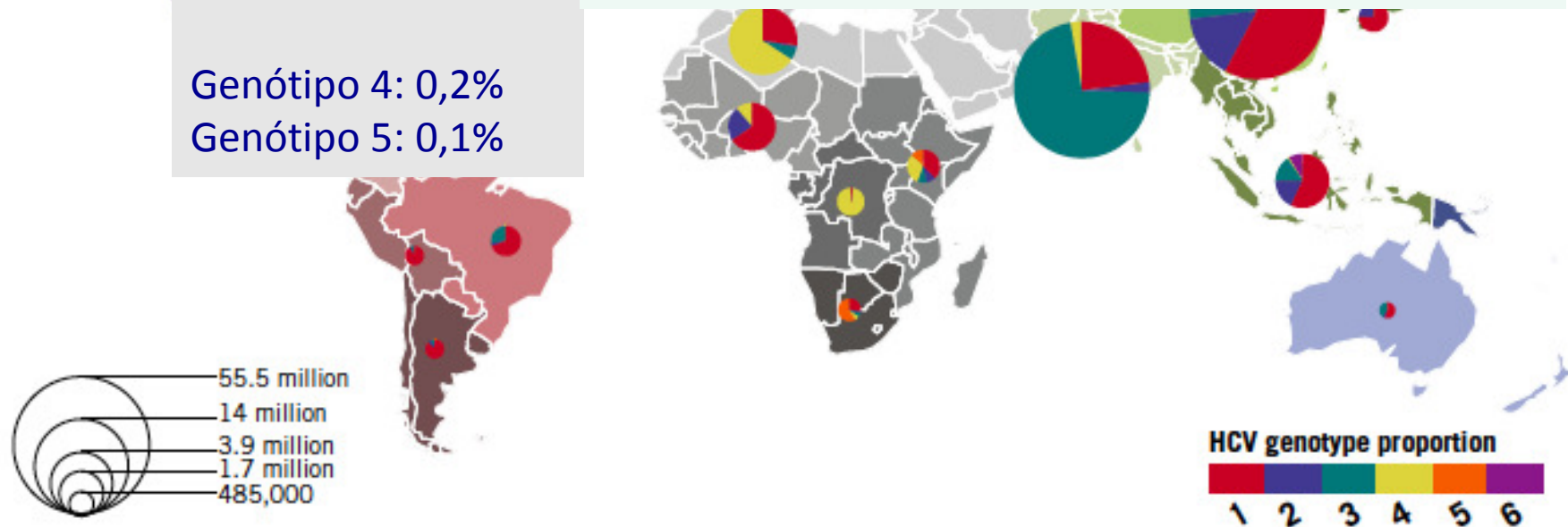
Genótipo 2: 4,6%

Genótipo 3: 30,2%

Genótipo 4: 0,2%

Genótipo 5: 0,1%

mais frequente em todas as regiões, pp/ Norte destaque na região Centro-Oeste (11,4%) especialmente no Mato Grosso (25,8%) mais comum no Sul (43.2)



Infecção pelo HCV

CRIANÇAS COM RISCO DE ADQUIRIR INFECÇÃO

- Crianças nascidas de mães infectadas pelo HCV ou usuárias de drogas endovenosas
- Crianças HIV+
- Crianças adotadas ou imigrantes de regiões de alta endemicidade
- Usuário de drogas intranasais ou injetáveis
- Tatuagens ou *piercings*
- Adolescentes com comportamentos de alto risco

Transmissão perinatal do HCV

Infecção crônica HCV: Impacto sobre o desfecho da gestação

Gestantes HCV+



Prevalência global: 1 – 8%

UK – 0.16%

Escócia – 0.29 a 0.4%

EUA – 0.75% (0.49-1.7%)

- Descolamento prematuro da placenta
- Rotura prematura de membranas
- Baixo peso ao nascimento
- Prematuridade
- Escore Apgar mais baixo
- Icterícia neonatal
- Malformações congênitas
- Maior mortalidade perinatal

Le Campiom A et al Viruses 2012; 4:3531-50

Tosone G et al. World J Hepatol 2014; 6: 538-548



Infecção pelo HCV na infância

Modos de transmissão

- Antes de 1992
transfusão de sangue e derivados
órgão transplantado
- **Após 1992**
materno - infantil

Diagnóstico de transmissão materno-infantil

- RNA-HCV positivo em pelo menos duas dosagens com intervalo de pelo menos 3 m no 1º ano vida
- Anti-HCV positivo em cças mais de 18 m de idade

Davidson AM Arch Dis Child 2006;91:781-785

Yeung LFT.J Viral Hep 2007;14:797-805

- RNA-HCV positivo em duas dosagens entre 2 e 6 m idade e/ou
- Anti-HCV positivo após 15 meses de idade

NIH consensus statement

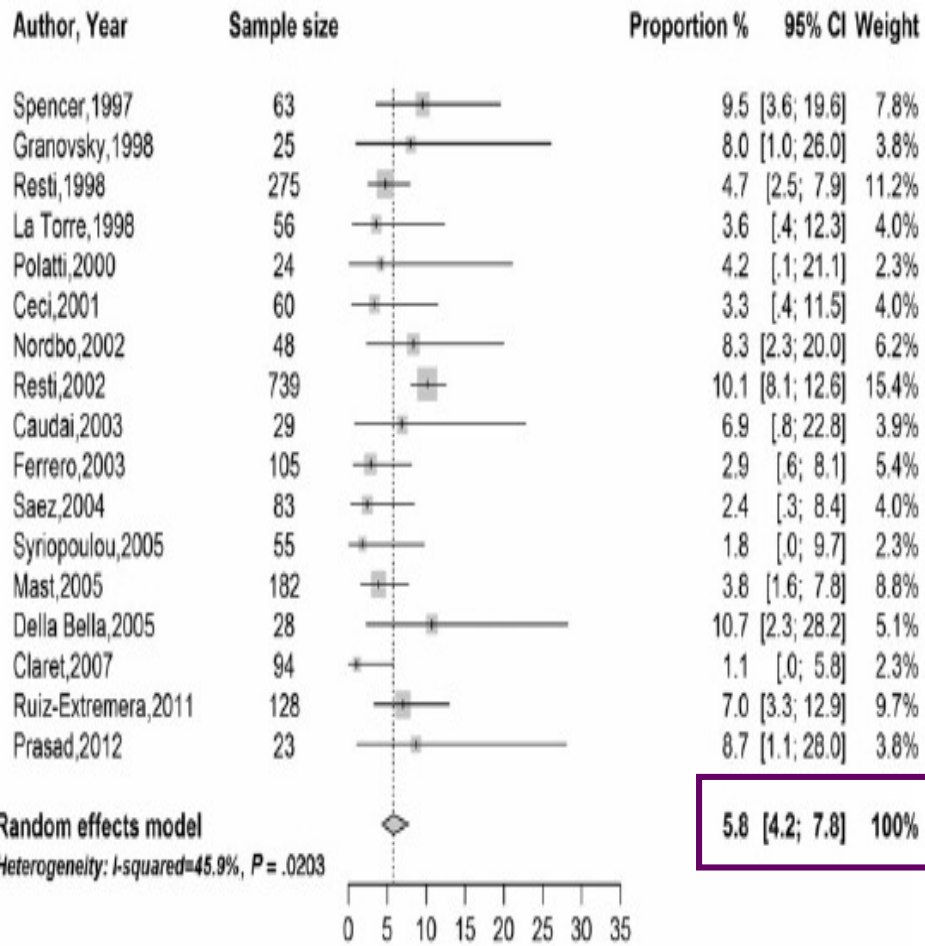
- Anti-HCV positivo após 18 meses de idade

AAP

Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis

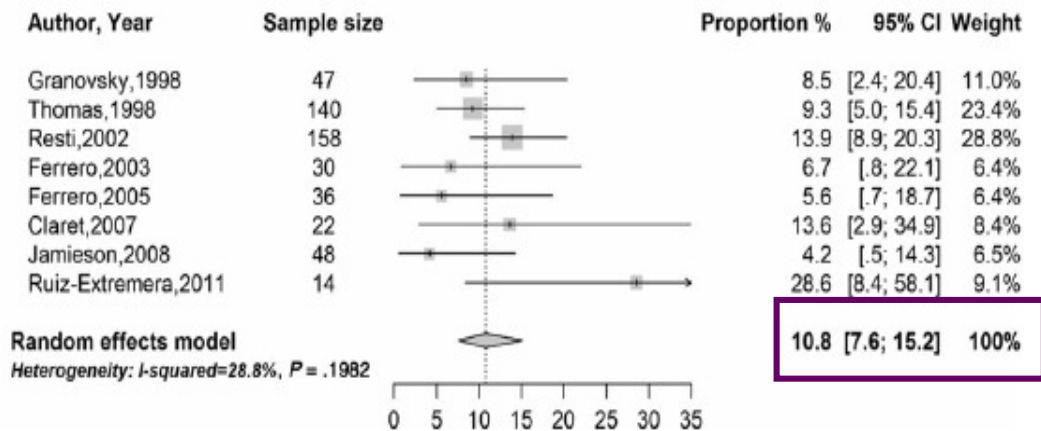
17 estudos

HIV-negative women



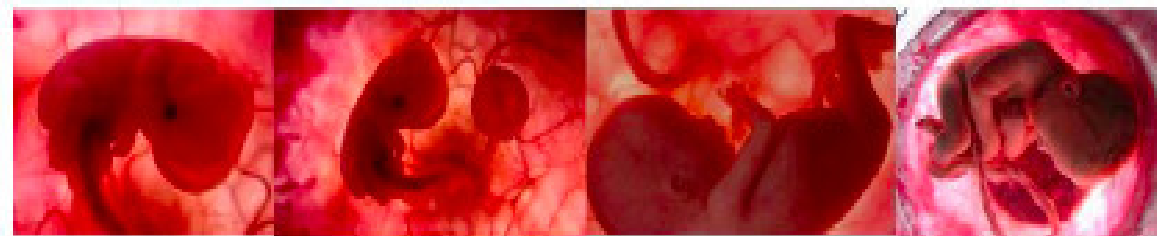
8 estudos

HIV-positive women



Transmissão materno-infantil do HCV

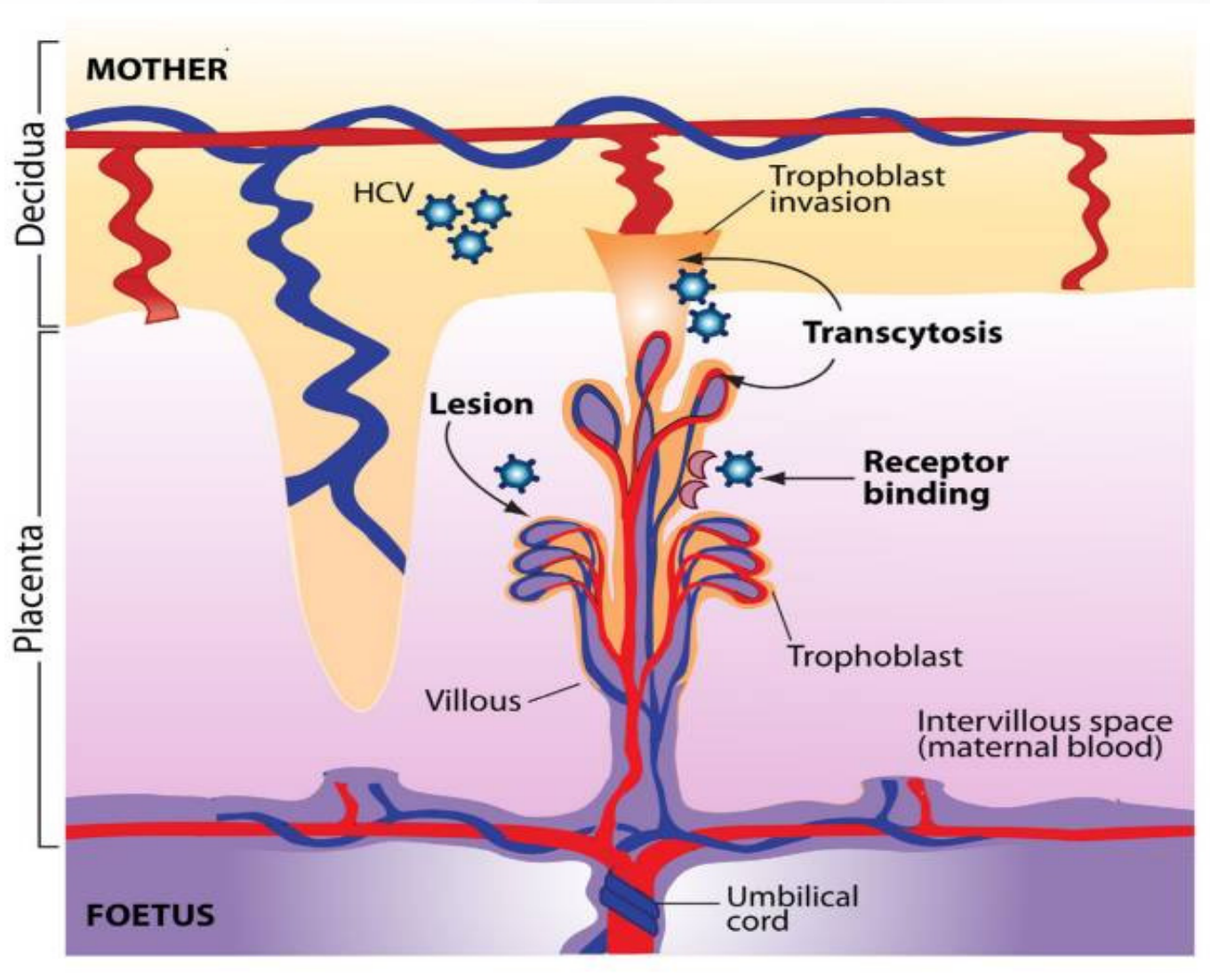
Época da transmissão



- intra-útero – PCR + alguns dias pós parto
nos primeiros 3 dias de vida (30% dos expostos)
- na época do parto – PCR + algumas sem pós infecção
no 2º/3º mes de vida



Transmissão intrauterina do HCV

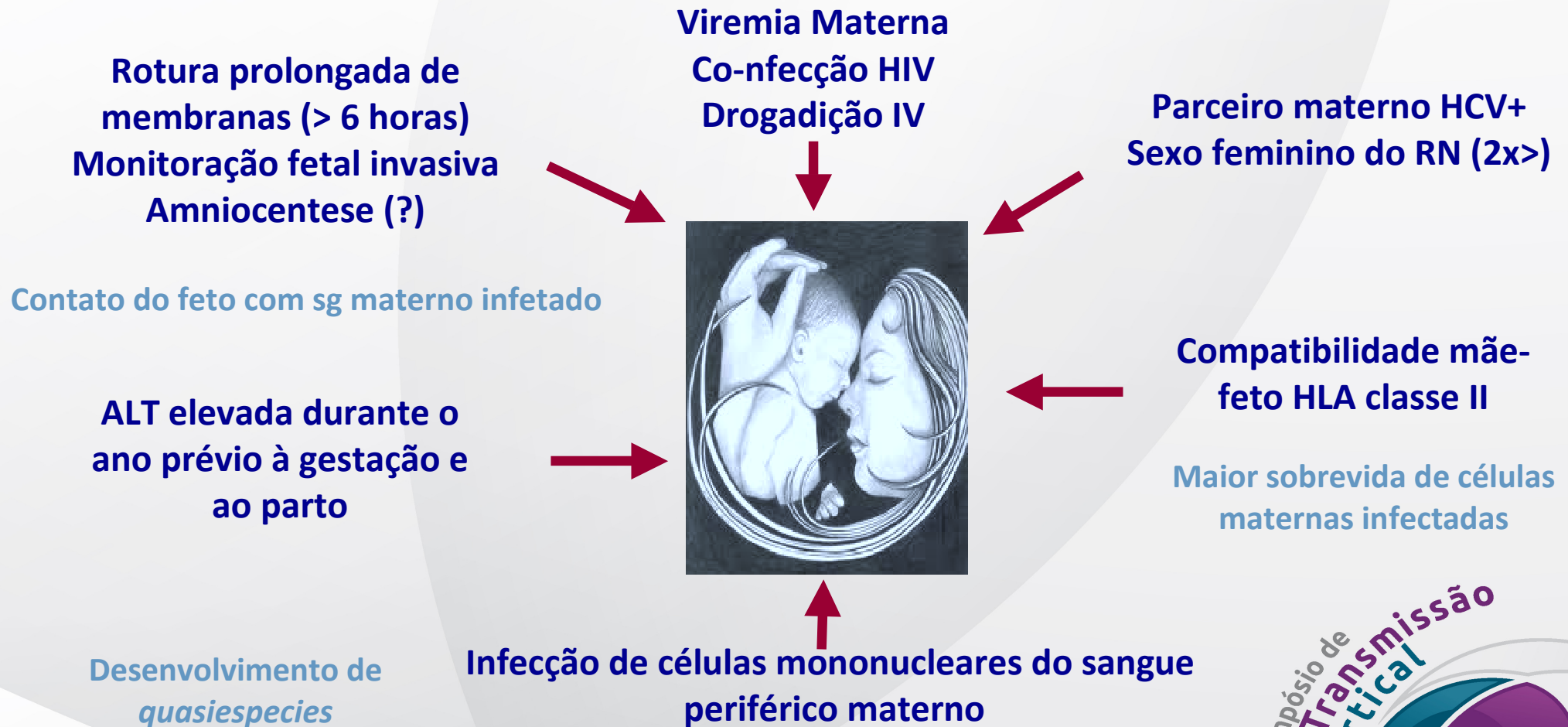


- Transcitosse viral através das céls trofoblásticas
- Mediada por receptores HCV expressos na superfície das céls placentárias
- Lesão direta e indireta da barreira placentária

I Simpósio de
**Transmissão
Vertical**

Transmissão materno-infantil do HCV

Fatores de risco



Indolfi G et al. J. Pediatr. 2013;163(6):1549-1552
Yeung CY et al. World J Hepatol 2014; 6: 643-651
Pawloswska M et al WJG 2015; 21:10783-9

Transmissão materno-infantil do HCV

Fatores não associados ao risco

- Genótipo
- Tipo de parto
- Prematuridade
- Parto prévio de uma criança infectada pelo HCV no período perinatal
- Aleitamento materno

Pembrey et al. J Hepatol 2005
Indolfi G, Resti M. J Medical Virol, 2009
Cottrell EB et al. Ann Intern Med 2013

História natural da infecção pelo HCV

- Alta taxa de clearance espontâneo precoce: 25-40% maior no genótipo 3
geralmente até 3-4 anos de idade (até 7 anos)
- Curso clínico assintomático na grande maioria dos casos
- Ausência ou fibrose discreta na histologia com evidência de progressão insidiosa da fibrose
- Cirrose em 1-2% das crianças
- Progressão para doença hepática crônica grave e HCC ocorre após pelo menos 20-30 anos após a infecção

Mack CL et al. JPGN 2012; 54: 838-55)

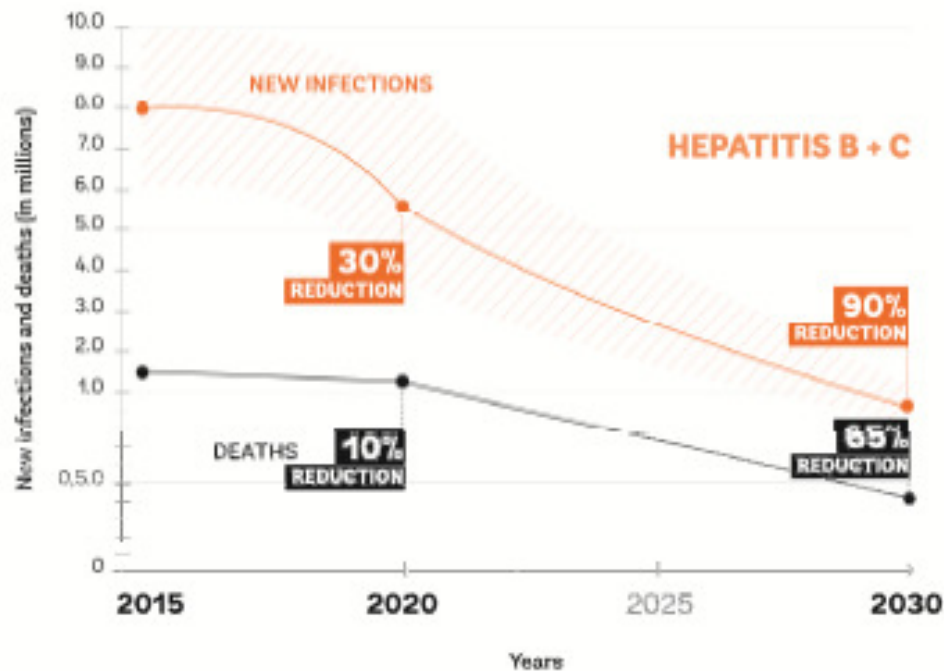
Granot E, Soka EM. IMAJ 2015

Lee CK, Jonas MM. Gastroenterol Clin N Am 44: 901-909



Infecção crônica pelo HBV e HVC

Figure 6. Targets for reducing new cases of and deaths from chronic viral hepatitis B and C infection



I Simpósio de
Transmissão
Vertical

OBRIGADA!!!

irene.miura@gmail.com