

TEXTO DE SUPORTE DAS ATIVIDADES AMBULATORIAS, EM ENFERMARIA E DISCUSSÃO DE CASOS SOBRE HEPATITES VIRAIS

Profa. Dra. Fernanda Fernandes Souza

1. INTRODUÇÃO:

Trata-se de texto básico para embasar as discussões dos casos clínicos durante as atividades da disciplina RCG 0432 no módulo de Gastroenterologia. Adicionalmente, recomenda-se fortemente a leitura em livro texto de Clínica Médica e dos textos complementares disponíveis na plataforma Moodle.

2. DEFINIÇÕES:

Hepatite, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é caracterizada por inflamação do fígado, que pode ter um curso sintomático ou progredir para fibrose hepática, cirrose e/ou câncer de fígado.

As hepatites virais são doenças infecciosas, causadas por diferentes vírus que têm tropismo pelo fígado, como os vírus A, B, C, D (delta) e E. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil mais de 70% (23.070) dos óbitos por hepatites virais são decorrentes da Hepatite C, seguido da Hepatite B (21,8%) e A (1,7%). O país registrou 40.198 casos novos de hepatites virais em 2017. Nesse texto serão abordadas as hepatites causadas pelos vírus A, B e C.

2.1 Hepatite Aguda: manifestações e alterações laboratoriais persistem por até seis meses.

2.2 Hepatite Crônica: manifestações persistem por mais de seis meses.

3. HEPATITE A

3.1 Considerações gerais: a hepatite A é causada por um RNA vírus, com período de incubação de 15 a 50 dias (média de 28 dias). Em geral, quase todos os pacientes se recuperam totalmente da hepatite aguda, com imunidade ao longo da vida. No entanto, proporção muito pequena de pessoas infectadas com o vírus da hepatite A (VHA) pode evoluir para hepatite na forma fulminante (<1%).

3.2 Transmissão: via fecal-oral ou pessoa a pessoa. Os vírus eliminados nas fezes de indivíduos infectados podem contaminar alimentos, água, ou diretamente outra pessoa. Portanto, as condições sanitárias e higiênicas são de particular importância na disseminação da infecção. O vírus também pode ser transmitido através de contato físico próximo (como sexo oral-anal) com uma pessoa infectada, embora o contato casual entre pessoas não espalhe o vírus. Recentemente, têm ocorrido alguns surtos em particular em homens que fazem sexo com homem (HSH) e usuários de drogas injetáveis.

3.3 Apresentação clínica: a hepatite A pode ocorrer esporadicamente e/ou em epidemias, com tendência a recorrências cíclicas.

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

A maioria dos indivíduos infectados é assintomática ou apresenta manifestações clínicas inespecíficas. A ausência de manifestações clínicas ocorre particularmente quando a infecção se dá em crianças. Os adultos apresentam-se sintomáticos com mais frequência, bem como a forma mais grave da doença. Quando presentes, os sinais e sintomas variam de leve a grave e podem incluir febre, mal-estar, perda de apetite, diarreia, náusea, desconforto abdominal, colúria e icterícia (sintoma mais comum, geralmente resolve em seis semanas).

3.4 Diagnóstico: o diagnóstico específico é feito pela detecção de anticorpos específicos para o vírus A (anti-HAV IgM) no sangue, que geralmente está positivo após duas semanas da exposição. Teste adicional inclui a detecção do RNA do vírus da hepatite A, pelo método de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR). O anticorpo anti-HAV IgG confere imunidade.

3.5 Tratamento: não existe tratamento específico para a hepatite A. As medidas terapêuticas visam manter equilíbrio nutricional adequado, hidratação e sintomáticos quando necessário. Evitar medicamentos com potencial de hepatotoxicidade.

3.6. Prevenção: condições sanitárias e higiênicas adequadas. Além da disponibilidade da vacina, que é segura e eficaz para prevenir a hepatite A.

4. HEPATITE B

4.1 Considerações gerais: A OMS estima que há 257 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite B (VHB). A hepatite B é causada por um vírus DNA (família *Hepadnaviridae*) e o período de incubação é de 30-180 dias (média de 60-90 dias). As partículas virais são compostas de envelope externo proteico que constitui o HBsAg, pelo glicocápsídeo que é constituído pela proteína do core ou núcleo (HBcAg) e pelo genoma viral. O genoma do VHB é composto por DNA circular e parcialmente duplicado de aproximadamente 3.200 pares de bases. O VHB é considerado um vírus oncogênico e apresenta dez genótipos, classificados de A a J. Trata-se de uma doença de distribuição mundial com regiões de alta prevalência, com altas taxas de morbimortalidade nas formas mais graves da doença, tais como cirrose e suas complicações como o carcinoma hepatocelular (CHC).

4.2 Transmissão: A transmissão do VHB pode ocorrer por solução de continuidade (pele e mucosas), **via parenteral** (compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas de barbear e depilar, tatuagens, *piercings*, procedimentos odontológicos ou cirúrgicos que não atendam às normas de biossegurança, entre outros), **relações sexuais desprotegidas** e transmissão vertical (materno-infantil). Dentro do grupo de risco para hepatite B podem ser incluídos usuários de drogas injetáveis, homossexuais, profissionais da área da saúde, crianças moradoras em áreas endêmicas para hepatite B, parceiros sexuais e familiares de portadores da infecção pelo VHB.

4.3 Apresentação clínica: O próprio HBV não é diretamente hepatotóxico, as manifestações clínicas são determinadas pela resposta imunológica. Assim, se o indivíduo for

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

exposto na fase neonatal, a eliminação da infecção é rara e a hepatite crônica se desenvolve em mais de 90%. Por outro lado, a exposição à infecção mais tarde na vida resulta em sintomas e hepatite bioquímica devido a uma resposta imune eficaz. A infecção crônica desenvolve-se em aproximadamente 25-30% dos casos, quando a exposição ocorre na infância, e em menos de 5% dos casos quando a exposição ocorre na fase adulta. Seja na fase aguda ou mesmo na fase crônica as manifestações clínicas são pobres na maioria das vezes. Em fases avançadas da doença podem ser observadas manifestações de hipertensão portal, de cirrose e suas complicações.

4.4 Diagnóstico: o diagnóstico precoce da infecção pelo HBV e o tratamento eficaz permitem adoção de medidas que visam a prevenção de complicações como a cirrose e o CHC, além de impacto direto sobre a qualidade de vida. O diagnóstico sorológico da hepatite B está exemplificado de forma simples na tabela 1.

Tabela 1. Interpretação da sorologia da infecção pelo vírus da hepatite B.

Fase	HBsAg	AntiHBc	antiHBs
Aguda	POSITIVO	POSITIVO (IgM)	NEGATIVO
Crônica	POSITIVO	POSITIVO (IgG)	NEGATIVO
Resolvida	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
Vacinado	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO
Susceptível	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

Fonte: Adaptado de Mohsen and Levy, 2017.

Adicionalmente, ressalta-se que a infecção pelo HBV é um processo dinâmico e pode ser dividido em cinco fases:

- **imunotolerante ou infecção crônica pelo VHB, HBeAg reagente** (caracterizada por positividade de HBeAg e elevados índices de HBV-DNA sérico, indicativos de replicação viral; porém sem evidência de agressão hepática);
- **imunorreativa ou hepatite B crônica HBeAg reagente** (aminotransferases podem apresentar flutuações e a atividade necroinflamatória no fígado, pode ser moderada ou grave, sendo que a progressão de fibrose hepática pode ser acelerada nesta fase);
- **portador inativo ou infecção crônica pelo VHB, HBeAg não reagente** (níveis muito baixos ou indetectáveis de HBVDNA sérico, com normalização das aminotransferases e soroconversão anti-HBe);
- **reativação ou hepatite B crônica HBeAg não reagente** (pode surgir após o período inativo, quando ocorrerem mutações na região pré-core e/ou core-

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

promoter do vírus, mantendo-se a replicação viral mesmo na vigência de HBeAg não reagente. Atividade necroinflamatória e fibrose no fígado persistem durante essa fase);

- **HBsAg negativo e Anti HBc IgG reagente** (contato prévio, o acompanhamento regular está indicado em pacientes com esse *status* sorológico e que serão submetidos a situações de imunossupressão).

A infecção crônica é caracterizada pela persistência do HBsAg por mais de seis meses. A persistência do HBsAg é o principal marcador de risco para o desenvolvimento de doença hepática crônica e câncer de fígado (CHC) mais tarde na vida.

Para os pacientes que são diagnosticados na forma crônica da doença recomenda-se o estadiamento da fibrose hepática. Para aqueles com cirrose hepática, recomenda-se o rastreamento de hipertensão portal.

O rastreamento de CHC está indicado em todos os pacientes com **cirrose HBsAg-positivos** com ultrassonografia de abdome com ou sem alfafetoproteína a cada 6 meses. Também se recomenda o rastreamento de CHC em adultos HBsAg-positivos com alto risco de CHC (incluindo homens asiáticos ou negros acima de 40 anos e mulheres asiáticas acima de 50 anos) e pessoas com um membro da família de primeiro grau com histórico de CHC.

Obs.: Opinião pessoal da autora em relação a alfafetoproteína [esse exame tem baixa sensibilidade, porém muito boa especificidade para o diagnóstico de CHC. Assim, na nossa experiência pessoal, esse exame é uma ferramenta útil no rastreamento de CHC quando a ultrassonografia de abdome não está no melhor cenário de desempenho (exemplo, realizado por não especialista etc.). Deste modo, a mudança do perfil da curva da alfafetoproteína do próprio paciente serve de alerta para solicitar outro exame de imagem].

4.5 Tratamento: O objetivo do tratamento é reduzir o risco de progressão da doença hepática para as formas mais graves, especificamente cirrose, CHC e óbito. O quadro 1 abaixo resume as principais indicações para tratamento da hepatite B sem agente Delta, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções / Ministério da Saúde, 2017.

Quadro 1: Principais indicações para tratamento da hepatite B sem agente Delta

Paciente com HBeAg reagente e ALT > 2x limite superior da normalidade (LSN)
Adulto maior de 30 anos com HBeAg reagente
Paciente com HBeAg não reagente, HBV-DNA >2.000 UI/mL e ALT > 2x LSN

Outras situações que o tratamento pode ser considerado: história familiar de CHC; manifestações extra-hepáticas com acometimento motor incapacitante, artrite, vasculites, glomerulonefrite e poliarterite; coinfeção HIV/HBV (32) ou HCV/HBV; hepatite aguda grave;

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

reativação de hepatite B crônica; cirrose/insuficiência hepática; biópsia hepática METAVIR \geq A2F2 ou elastografia hepática $> 7,0$ kPa; **prevenção de reativação viral em pacientes que irão receber terapia imunossupressora** ou quimioterapia.

Atualmente duas classes de medicamentos são aprovadas no Brasil para o tratamento da infecção pelo HBV: (i) agentes antivirais diretos (entecavir e tenofovir); e (ii) interferon peguilado (PEG-IFN). A escolha do medicamento depende da apresentação clínica da hepatite B, condições clínicas do paciente e presença de comorbidades.

4.6 Prevenção: A vacina é a base da prevenção da hepatite B. No Brasil faz parte do calendário vacinal das crianças e, além disso, é oferecida pelo Sistema Único de Saúde para todos os brasileiros adultos que, porventura, não tenham sido vacinados na infância. Além disso, uso de preservativos e práticas seguras para uso de material perfurocortante são medidas importantes na prevenção da transmissão do VHB.

5. HEPATITE C

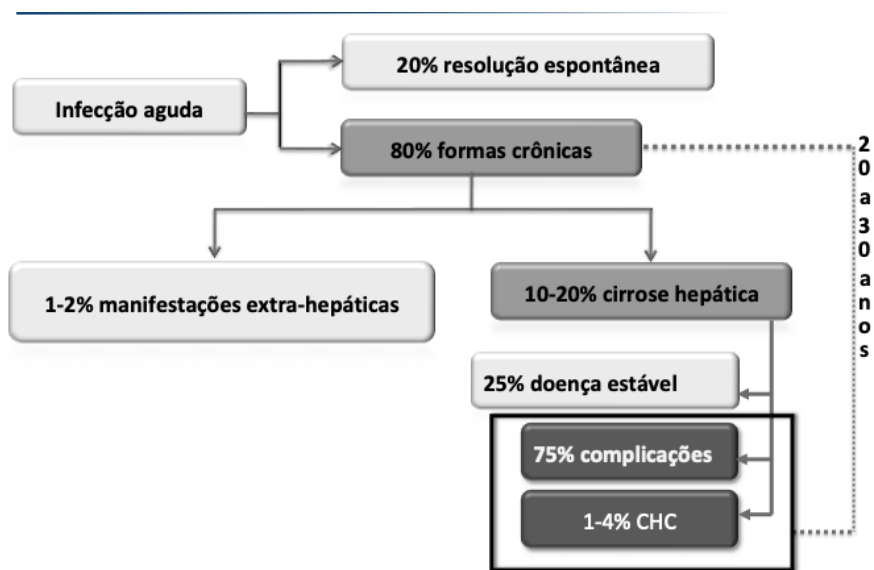
5.1 Considerações gerais: O vírus da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae*, trata-se de RNA vírus de fita simples e com, pelo menos, sete genótipos e 67 subtipos do vírus identificados até o momento. O período de incubação é, em média, de 50 (15-160) dias. A OMS estima que aproximadamente 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV em todo o mundo e que cerca de 400 mil por ano vão a óbito devido a complicações dessa doença, principalmente por cirrose e CHC. Diagnóstico precoce e tratamento eficaz são as melhores formas de impedir a evolução para as formas mais graves da doença. Nos últimos anos, a introdução dos novos medicamentos para o tratamento da hepatite C, chamadas drogas de ação direta (DAA), mudou a história dessa doença. O Ministério da Saúde, estima que a prevalência de pessoas sororreagentes (antiHCV) seja de aproximadamente 0,7% no Brasil, o que corresponde a cerca de 700 mil casos virêmicos no país.

5.2 Transmissão: Ocorre principalmente por via parenteral (compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos ou de manicure e reutilização de material para realização de tatuagem, além do uso de sangue e seus derivados contaminados). A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada, em particular, em homossexuais co-infectados com HIV.

5.3 Apresentação clínica: Trata-se de uma **doença silenciosa**. A forma aguda apresenta evolução subclínica, sendo sua apresentação assintomática e anictérica na maioria dos casos. Geralmente, a hepatite C é diagnosticada na fase crônica e, como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem suspeição clínica. Normalmente, o diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. A figura 1 ilustra a história natural da doença. A taxa de progressão para cirrose é

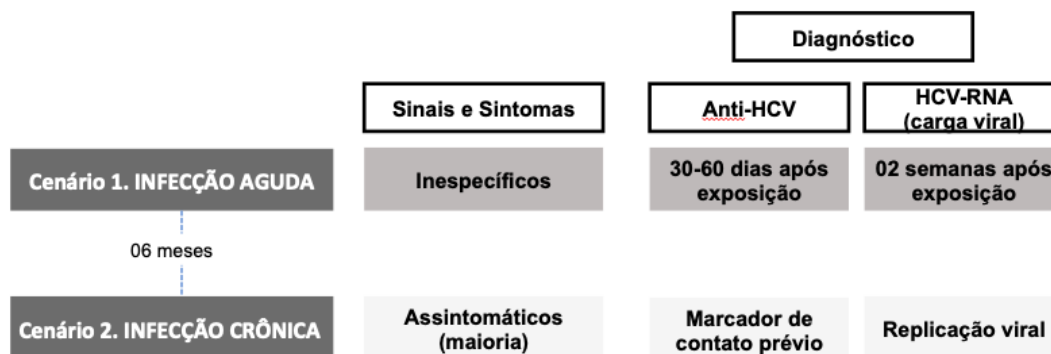
variável e pode ser mais acelerada em pacientes com fazem consumo abusivo de álcool ou co-infectados pelo HIV/HBV. A evolução para óbito, geralmente, ocorre devido as complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepática, hemorragia digestiva alta, ascite, encefalopatia hepática e desenvolvimento de CHC. A figura 2 mostra de forma simples e resumida a apresentação clínica da doença.

Figura 1. História natural da infecção pelo vírus hepatite C.



Fonte: Adaptado de Lauer; Walker, NEJM, 2001 e de Pawlotsky, Trends in microbiology, 2004.

Figura 2. Apresentação clínica da infecção pelo vírus da hepatite C.



Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, Ministério da Saúde, 2019.

5.4 Diagnóstico: Fundamenta-se na **confirmação sorológica** da infecção pelo HCV, conforme mostrado na figura 3, e no **estadiamento da fibrose hepática**. Este é importante para avaliar

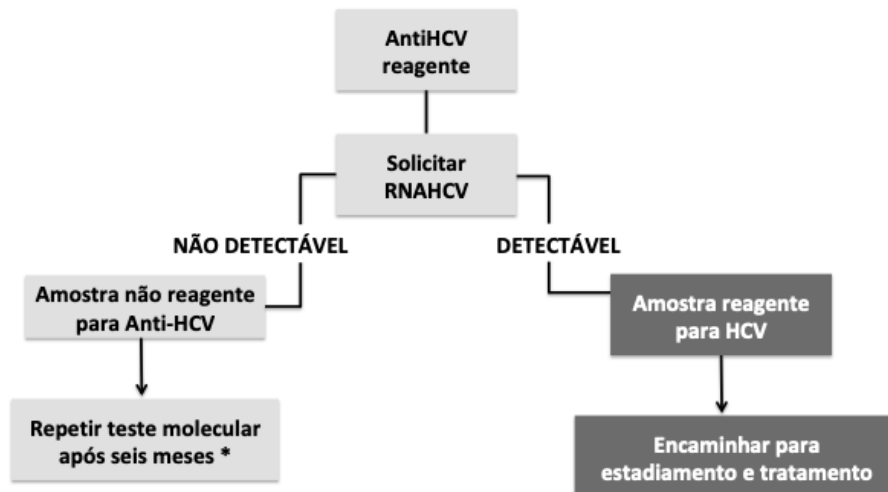
DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

a gravidade da lesão hepática e oferecer ferramentas para o tratamento, tais como: taxa de resposta; duração tratamento e seguimento após o tratamento. A avaliação da fibrose hepática pode ser por método invasivo, biópsia hepática ou por métodos não invasivos e esses podem ser divididos em biológicos ou físicos. Os métodos biológicos consideram exames laboratoriais, como, por exemplo aminotransferases e plaquetas e, através de fórmulas matemáticas, podem estimar a fibrose hepática com boa acurácia. Dentre os métodos físicos, destaca-se a elastografia hepática que se configura, entre os métodos não invasivos, como de primeira linha para avaliação da gravidade da fibrose hepática em pacientes não tratados com hepatite viral crônica C, sendo útil para descartar doença avançada.

Ressalta-se que a **necessidade** de realização do teste de **genotipagem** dependerá da **alternativa terapêutica** a ser ofertada.

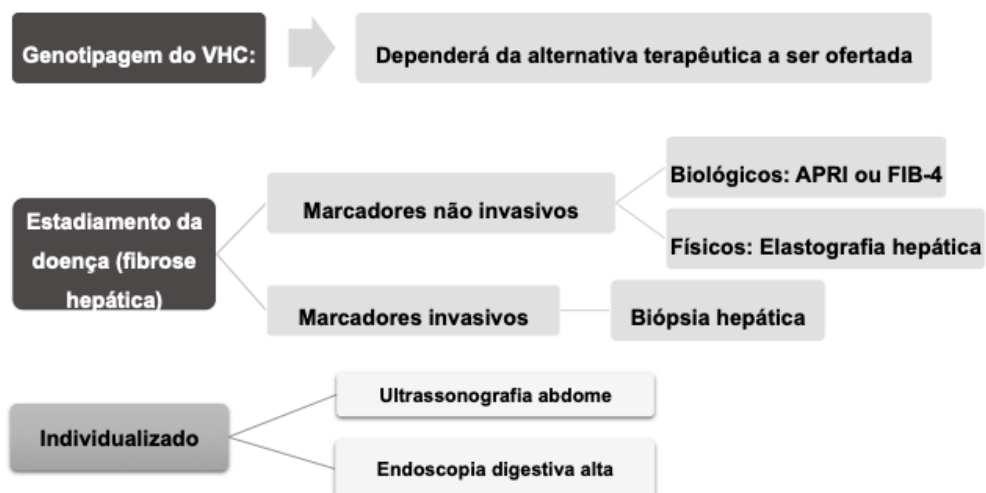
Os exames complementares para o diagnóstico da hepatite C estão resumidos na figura 4.

Figura 3. Abordagem para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite C



*A repetição do teste molecular está indicada, a critério médico, na forte suspeita clínica de doença pelo HCV

Figura 4. Exames complementares para o diagnóstico da hepatite C



5.4 Tratamento: O objetivo do tratamento é a obtenção da **resposta virológica sustentada (RVS)**, que se caracteriza pela ausência de HCV-RNA na 12ª ou 24ª semana após o término da terapia medicamentosa. O **tratamento da hepatite C** deve ser considerado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, **independentemente do estadiamento da fibrose hepática**. No entanto, é fundamental saber se o paciente tem fibrose avançada ou cirrose, pois a confirmação desse diagnóstico poderá afetar a condução clínica do paciente e o esquema de tratamento proposto. Atualmente, o tratamento baseia-se em medicamentos de ação direta com taxas de resposta acima de 90% e com poucos efeitos adversos. A escolha dos medicamentos e o tempo de tratamento depende:

- Genótipo (tipo) do vírus (a depender do medicamento disponível)
- Grau de fibrose (cicatriz) no fígado
- Se há comprometimento ou não da função do fígado
- Se usou previamente medicamentos de ação direta ou não.

Como já foi citado para hepatite B, todos os pacientes com cirrose devem ser incluídos em programa de rastreamento semestral de CHC com ultrassonografia de abdome com ou sem alfafetoproteína, incluindo aqueles que alcançaram RVS após o tratamento.

5.5 Prevenção: A hepatite C não confere imunidade protetora após a primeira infecção, havendo risco de reinfecção. Assim, não se deve perder a oportunidade de sempre orientar o uso adequado do preservativo, não compartilhamento de instrumentos perfurocortantes (agulhas, seringas), não compartilhamento objetos de higiene pessoal (escovas de dente, alicates de unha e lâminas de barbear ou depilar).

6. COMENTÁRIOS GERAIS:

O **transplante de fígado** deve ser considerado em hepatite B e C, com cirrose descompensada.

É muito importante o **controle adequado** de todas as comorbidades (doenças associadas), particularmente as relacionadas à **síndrome metabólica** (diabetes, obesidade, colesterol elevado).

Uso de **medicações potencialmente hepatotóxicas deve ser evitado**, por exemplo, anti-inflamatórios.

6 REFERÊNCIAS:

- 6.1 Miguel Bruguera, Guia para la Interpretacion de la Biopsia Hepática, 1a ed., 2016.
- 6.2 Global Hepatitis Report, World Health Organization, 2017.
- 6.3 Hepatite A, World Health Organization, disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. Acesso em 07 de outubro de 2019.
- 6.4 Hepatite B, World Health Organization, disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Acesso em 07 de outubro de 2019.
- 6.5 Mohsen and Levy. Hepatitis A to E: What's new? Intern Med J. 2017 Apr 47 (4): 380-389.
- 6.6 Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções /, 2017.

DISCIPLINA RCG 0432 – SISTEMA DIGESTIVO

6.7 Terrault et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

6.8 Hepatite B, World Health Organization, disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Acesso em 07 de outubro de 2019.

6.9 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019.