

Material instrucional para capacitação
em vigilância epidemiológica das

Hepatites Virais

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde

Material instrucional para capacitação
em vigilância epidemiológica das

Hepatites Virais

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília – DF
2008

© 2008 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

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

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1ª edição – 2008 – 50.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Diretoria Técnica de Gestão
Produção: Núcleo de Comunicação

Endereço

Esplanada dos Ministérios, Bloco G
Edifício Sede, 1º andar, sala 134
CEP: 70058-900, Brasília - DF
E-mail: svs@saude.gov.br
Endereço eletrônico: www.saude.gov.br/svs

Produção editorial

Projeto gráfico: Fabiano Camilo, Fred Lobo
Diagramação: Fred Lobo

Coordenação de Elaboração

Gerusa Maria Figueiredo, Katia Biscuola de Campos, Márcia Benedita de Oliveira e Regina Célia Moreira.

Elaboração

Ana Carolina Faria e Silva Santelli, Ana Maria Rodolfo Rocha, Berenice Souza de Almeida, Célia Regina Cicollo da Silva, Cirley Maria de Oliveira Lobato, Estela Maris Rossato, Fernanda da Silva Costa, Fernando José Cezimbra Faraco, Genildo Cardoso da Silva Filho, Guida Silva, Iara de Souza, Inês Kazue Koizumi, Katia Crestine Poças, Márcia Fátima Frigério G. Andrade, Margarida Georgina Bassi, Marizete Lima Lopes Mendes, Mônica de Abreu Moraes, Tânia Maria dos Santos.

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

116 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1477-8

1. Hepatite viral. 2. Vigilância epidemiológica. 3. Programa Nacional de Prevenção e Controle das Hepatites Virais. I. Título. II. Série.

NLM WI 715

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2008/0078

Títulos para indexação:

Em inglês: Manual for Capacity on Epidemiological Surveillance of Viral Hepatitis

Em espanhol: Manual para Capacitación en Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales

SUMÁRIO

Apresentação	5
Considerações Metodológicas	7
Introdução	9
Caso 1	13
Suspeito de Hepatites Virais	16
Exames Laboratoriais Inespecíficos	17
Caso Confirmado de Hepatite A	20
Caso Descartado de Hepatite A	20
Distribuição da Hepatite A	22
Hepatite A	23
Modo de Transmissão da Hepatite A	24
Medidas de Controle da Hepatite A	24
Caso 2	25
Diagnóstico Diferencial das Hepatites	27
Vacina contra Hepatite A	30
Caso 3	33
Distribuição da Hepatite B	37
Modos de Transmissão da Hepatite B	41
Caso 4	47
Formas Clínicas da Hepatite B	51
Caso Confirmado de Hepatite B	53
Caso Descartado de Hepatite B	53
Cicatriz Sorológica de Hepatite B	53
Casos Inconclusos de Hepatite B	53
Investigação de Comunicantes	54
Caso 5	55
Notificação	59
Investigação Epidemiológica	59
Fluxograma de Investigação Laboratorial da Hepatite B	61
Vacina e Imunoglobulina Humana Anti-Hepatite B contra a Hepatite B	62

Caso 6	69
Vírus da Hepatite Delta	72
Modos de Transmissão da Hepatite Delta	76
Caso 7	77
Imunização	80
Fluxograma de Investigação Laboratorial de Hepatite Delta	82
Caso 8	83
Distribuição da Hepatite C	84
Exames de Biologia Molecular	87
Investigação de Comunicantes	88
Modos de Transmissão da Hepatite C	89
Caso 9	91
Fluxograma de Investigação Laboratorial de Hepatite C	95
Tratamento das Hepatites Virais	97
Hepatite Aguda	97
Hepatite Crônica	98
Hepatite B	98
Hepatite C	99
Co-infecção com HIV	101
Glossário	103
Referências	107
Sites Consultados	116

APRESENTAÇÃO

Ao lado de um serviço de prevenção efetivo e de um atendimento adequado e eficiente, a área de vigilância se constitui como um instrumento poderoso de produção de informação para indicar tendências do agravo e permitir avaliação das medidas de controle, solidificando políticas públicas de saúde sintonizadas com a realidade da população. Para que este objetivo seja atingido, a capacitação dos profissionais de saúde, na sua dimensão técnica e operacional, é fator fundamental.

Diante dessa necessidade, o Programa Nacional de Controle e Prevenção das Hepatites Virais, do Ministério da Saúde, elaborou “Material Instrucional para Capacitação em Vigilância Epidemiológica das Hepatites Virais”, construído a partir de metodologia que, na resolução de problemas da realidade cotidiana, busca favorecer a troca de experiências entre os participantes, levando-os à reflexão e resolução dos problemas e desafios propostos.

Nele se encontram informações técnicas para todas as etapas do processo de investigação epidemiológica, em sintonia com as diretrizes técnicas preconizadas e com as atualizações científicas da área, proporcionando aos técnicos uma padronização de abordagem e de procedimento.

As informações provenientes do sistema de vigilância são de importante relevância para a criação de respostas conjuntas a essa epidemia, contribuindo para a efetivação do Sistema Único de Saúde, que prevê, nas suas diretrizes, a equidade no tratamento das questões de saúde pública, especialmente das que apresentam maior relevância epidemiológica.

Gerson Oliveira Penna
Secretário de Vigilância em Saúde

CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Este treinamento visa dar capacidade técnica e operacional à implantação e implementação do Programa Nacional de Controle e Prevenção das Hepatites Virais (PNHV), no Sistema de Vigilância, através da capacitação dos profissionais envolvidos nas ações de Vigilância Epidemiológica (VE), habilitando-os para a prevenção, a detecção, a investigação, a notificação e o encaminhamento dos casos de hepatites, A, B, C e Delta.

Orienta-se para a construção de situações didáticas que promovam boas situações de aprendizagem, favoreçam a resolução de problemas pertinentes à prática e a avaliação do dia-a-dia. Abrange a gama de competências e atribuições específicas e a necessidade de aprendizagem para cada grupamento. O contexto em que se desenvolve o treinamento favorece o avanço na compreensão do processo de trabalho.

A criação de situações problemas propicia confrontos, com dificuldades que exigem superação e de situações didáticas que proporcionam a experimentação, o pensamento, a ação e a reflexão. Cada um participa com seu talento, suas limitações e suas possibilidades na construção de uma ação coletiva, resultando em comprometimento individual e coletivo.

É função do monitor promover a articulação entre o contexto técnico, político e organizacional do programa e os objetivos educativos, pois é esta interação que possibilitará aos treinandos avançarem em seu aprendizado e na produção de conhecimentos que, de fato, viabilizarão a inserção, com qualidade, das hepatites virais no sistema de saúde.

Objetivos

Instrumentalizar os profissionais para coordenar, planejar e executar as ações de vigilância das hepatites virais em seus locais de trabalho.

Habilidades esperadas

- Reconhecer as manifestações clínicas de casos de hepatites virais.
- Fazer a investigação epidemiológica nos casos suspeitos e/ou surtos.
- Identificar os modos de transmissão e as medidas de controle.
- Conhecer o sistema de informação para os casos de hepatites virais.
- Identificar as diferentes fontes notificadoras de casos.
- Indicar os exames laboratoriais usados no diagnóstico.
- Interpretar os marcadores sorológicos.
- Classificar os casos, segundo definição do PNHV.

INTRODUÇÃO

As ações de vigilância epidemiológica das hepatites virais têm como propósito fornecer orientação técnica permanente para os responsáveis pela execução de ações de controle de doenças e agravos. São funções da vigilância epidemiológica: coleta de dados, processamento dos dados coletados, análise e interpretação dos dados processados, recomendação das medidas de controle apropriadas, promoção das ações de controle indicadas, avaliação da eficácia e efetividade das medidas adotadas e divulgação de informações pertinentes.

Na década de 80, o Ministério da Saúde iniciou a abordagem das hepatites virais no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, seguindo recomendação da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Em 1986, por iniciativa da Secretaria Nacional de Ações Básicas (SNABS), foi organizada a primeira sistematização da coleta de informações sobre esse agravo, em nível nacional, tendo como base as informações de mortalidade, através do qual fizeram-se as primeiras inferências epidemiológicas para o país.

No início da década de 90, com a criação do Centro Nacional de Epidemiologia – Cenepi/Funasa/MS, foi implantada a Gerência Técnica das Hepatites Virais, visando implementar um sistema de vigilância epidemiológica em todo o país, com atribuições técnicas, administrativas e operacionais. Em 1996, as hepatites virais foram incluídas na lista de doenças de notificação compulsória; em 1998, 1999 e 2001, as revisões desta lista mantiveram apenas as hepatites B e C. A atual definição inclui a notificação compulsória de todas as hepatites virais com o instrumento de investigação único. Em 2001, a vigilância epidemiológica das hepatites virais foram inseridas na Coordenação de Doenças de Transmissão Hídrica, Alimentar, Sangüínea, Sexual e Outras (Coveh).

Em 2002, com a criação do Programa Nacional de Hepatites Virais, a vigilância epidemiológica deste agravo passou a ser uma das vertentes de atuação deste. Um dos objetivos do PNHV é subsidiar a implantação/implementação da vigilância epidemiológica das hepatites virais nos estados e municípios, sendo a oferta de capacitações na área uma das propostas.

As hepatites virais são um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Os agentes etiológicos das hepatites virais são os chamados vírus hepatotrópicos, sendo os mais importantes designados por letras do alfabeto (vírus A, vírus B, vírus C, vírus D e vírus E). Esses vírus têm em comum a predileção para infectar os hepatócitos (células hepáticas), entretanto, divergem quanto às formas de transmissão e conseqüências clínicas advindas da infecção.

Quanto às formas de transmissão, as hepatites virais podem ser classificadas em dois grupos: o grupo de transmissão fecal-oral (vírus A e vírus E) que tem seu mecanismo de transmissão ligado a condições de saneamento básico e higiene pessoal, da água e dos alimentos. O segundo grupo (vírus B, vírus C e vírus D) que possui via de transmissão parenteral, sexual, vertical, por diversos mecanismos, como compartilhamento de material contaminado, seja para uso de drogas (seringas, agulhas e canudos), seja para higiene pessoal (alicates de unha, barbeadores, escovas de dentes), seja para colocação de tatuagens e *piercings*, entre outras.

A evolução clínica das hepatites varia conforme alguns fatores ligados ao vírus e a outros fatores ligados ao hospedeiro. Os vírus A e E apresentam apenas formas agudas de hepatite, não possuindo potencial para desenvolver formas crônicas da infecção. Isso quer dizer que após uma hepatite aguda, por algum destes vírus, o indivíduo recupera-se totalmente, eliminando o vírus do seu organismo. Por outro lado, as hepatites causadas pelos vírus B, C e D podem apresentar tanto formas agudas quanto crônicas da infecção. Desse modo, após a infecção aguda, por algum desses vírus, o indivíduo poderá curar-se completamente ou continuar com o vírus no organismo, tornando-se portador do vírus. As conseqüências do estado de portador podem ser danosas, com desenvolvimento de cirrose hepática e hepatocarcinoma com o passar dos anos.

As principais características dos diversos vírus das hepatites estão no quadro a seguir:

Quadro 1. Principais características dos vírus que causam as hepatites

Vírus	A	B	C	D	E
Fonte infecção	Fezes	Sangue e derivados, fluidos corpóreos	Sangue e derivados, fluidos corpóreos	Sangue e derivados, fluidos corpóreos	Fezes
Via de transmissão (modo)	<ul style="list-style-type: none"> Fecal-oral: ingestão de água ou alimentos contaminados; contato com objetos inanimados contaminados; contato pessoa a pessoa (intrafamiliar ou institucional). 	<ul style="list-style-type: none"> Sexual; Parenteral: sangue e hemoderivados Compartilhamento de objetos contaminados para uso de drogas, para higiene pessoal, para aplicação de tatuagens e <i>piercings</i>; Procedimentos cirúrgicos e odontológicos, sem a adequada biossegurança; Vertical: mãe-filho. 	<ul style="list-style-type: none"> Sexual: pouco frequente; Parenteral: sangue e hemoderivados Compartilhamento de objetos contaminados para uso de drogas, para higiene pessoal, para aplicação de tatuagens e <i>piercings</i>; Procedimentos cirúrgicos e odontológicos sem a adequada biossegurança; Vertical: mãe-filho. 	<ul style="list-style-type: none"> Sexual; Parenteral: sangue e hemoderivados Compartilhamento de objetos contaminados para uso de drogas, para higiene pessoal, para aplicação de tatuagens e <i>piercings</i>; Procedimentos cirúrgicos e odontológicos sem a adequada biossegurança; Vertical: mãe-filho. 	<ul style="list-style-type: none"> Fecal-oral: ingestão de água ou alimentos contaminados; contato com objetos inanimados contaminados; contato pessoa a pessoa (intrafamiliar ou institucional).
Incubação	15-45 dias	30-180 dias	15-150 dias	40-180 dias	28-48 dias
Período de transmissibilidade	15 dias antes dos sintomas até 7 dias após o início da icterícia	Semanas antes do início dos sintomas, persistindo enquanto houver vírus circulante	Semanas antes do início dos sintomas, persistindo enquanto houver vírus circulante	Pouco antes do início dos sintomas, persistindo enquanto houver vírus circulante	Aproximadamente 10 dias antes do início dos sintomas até 15 dias após o início da icterícia

continua

continuação

Risco de cronificação	Inexistente	Alto (85 a 95% em neonatos e 5 a 10% em adultos)	Alto (70-85%)	Alto (79% na super-infecção e menor que 5% na co-infecção)	Inexistente
<p>Prevenção e controle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Saneamento Básico: melhorias sanitárias domiciliares e públicas; • Tratamento de água com produtos à base de cloro; • Limpeza de caixa d'água; • Desinfecção de alimentos que são ingeridos crus: frutas, legumes e verduras, com produtos à base de cloro; • Cozimento de alimentos como: mariscos, mexilhões, ostras, etc; • Vacinação contra hepatite A, seguindo as normas do Programa Nacional de Imunizações. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacinação para hepatite B, seguindo normas do Programa Nacional de Imunizações; • Hemodiálise – cuidados específicos com os procedimentos; • Hemovigilância; • Respeito às normas de biossegurança em serviços de saúde; • Educação em Saúde: <ul style="list-style-type: none"> ■ Uso de preservativos em relações sexuais; ■ Utensílios de manicure/pedure (alicates, pau-de-laranjeira) ■ Não compartilhar de uso individual ou esterilizados, ■ Não compartilhar higiene pessoal: lâminas de barbear, escovas dentais, etc., ■ Não compartilhar uso de instrumentos para uso de drogas: seringas e agulhas para drogas injetáveis, canudos para cocaína e cachimbos para uso de crack). ■ Normas de biossegurança para aplicação de tatuagens e piercings (instrumentos esterilizados/descartáveis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálise: cuidados específicos com os procedimentos; • Hemovigilância; • Respeito às normas de biossegurança em serviços de saúde; • Educação em Saúde: <ul style="list-style-type: none"> ■ Uso de preservativos em relações sexuais; ■ Utensílios de manicure/pedure (alicates, pau-de-laranjeira) ■ Não compartilhar de uso individual ou esterilizados, ■ Não compartilhar higiene pessoal: lâminas de barbear, escovas dentais, etc., ■ Não compartilhar uso de instrumentos para uso de drogas: seringas e agulhas para drogas injetáveis, canudos para cocaína e cachimbos para uso de crack), ■ Normas de biossegurança para aplicação de tatuagens e piercings (instrumentos esterilizados/descartáveis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacinação para hepatite B, seguindo normas do Programa Nacional de Imunizações; • Hemodiálise: cuidados específicos com os procedimentos; • Hemovigilância; • Respeito às normas de biossegurança em serviços de saúde; • Educação em Saúde: <ul style="list-style-type: none"> ■ Uso de preservativos em relações sexuais; ■ Utensílios de manicure/pedure (alicates, pau-de-laranjeira) ■ Não compartilhar de uso individual ou esterilizados; ■ Não compartilhar higiene pessoal: lâminas de barbear, escovas dentais, etc.; ■ Não compartilhar uso de instrumentos para uso de drogas: seringas e agulhas para drogas injetáveis, canudos para drogas aspiradas (ex.: cocaína) e cachimbos para uso de crack); ■ Normas de biossegurança para aplicação de tatuagens e piercings (instrumentos esterilizados/descartáveis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Saneamento Básico: melhorias sanitárias domiciliares e públicas; • Tratamento de água com produtos à base de cloro; • Limpeza de caixa d'água; • Desinfecção de alimentos que são consumidos crus: frutas, legumes e verduras, com produtos à base de cloro; • Cozimento de alimentos como: mariscos, mexilhões, ostras, etc.

Obs.: Todos estes vírus são de material genômico RNA com exceção do vírus B que é DNA.

CASO 1

A vigilância epidemiológica do Município de Campo Verde foi notificada pela unidade básica de saúde, de que H.R.S., criança de 8 anos de idade, sexo masculino, estudante da rede pública, vinha apresentando, há três dias, febre, mal-estar e urina escura. Ao ser examinado pelo médico, este solicitou, além de exames laboratoriais inespecíficos (hemograma, exame de urina, aminotransferases e bilirrubinas), marcadores sorológicos (Anti-HAV Total e IgM, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs e Anti-HCV).

Caracterização do Município de Campo Verde:

População: 12.500 hab.

Zona urbana: 70%.

Zona rural: 30%.

Atividade econômica predominante: agropecuária e comércio.

Abastecimento d'água: sistema misto.

Saneamento básico: 60% com rede.

13

1.1) Por que foram solicitados marcadores sorológicos para hepatites virais?

1.2) Comente a solicitação do médico.

1.3) O que a vigilância epidemiológica tem que fazer nessa situação?

No dia seguinte, após a notificação, foi constatado, na visita domiciliar, que a residência do paciente encontrava-se em condições de higiene satisfatória. No entanto, foi verificada a presença de rede de esgoto a céu aberto e sistema de abastecimento de água de forma não-continua. Na escola em que o paciente estuda, o bebedouro não estava em boas condições de higiene, apresentando vazamento, além de se abastecer de água de poço.

Após alguns dias, o paciente retornou à unidade básica de saúde com os resultados:

Exame	Resultado	Exame	Resultado
AST(TGO)	520 U.I./L*	Anti HAV – IgM	Reagente
ALT(TGP)	740 U.I./L	Anti HAV – Total	Reagente
BT	3,5 mg/dL	HBsAg	Não reagente
BD	2.2 mg/dL	Anti-HBc	Não reagente
BI	1.3 mg/dL	Anti-HBs	Reagente
Exame de urina	Traços de bilirrubinas	Anti-HCV	Não reagente
Hemograma	Normal		

*U.I./L – Unidade Internacional por Litro

14

1.4) Diante desses resultados, qual o diagnóstico etiológico?

Durante a investigação desse caso, foram identificadas três crianças na escola com os mesmos sintomas. Dando continuidade à investigação, a VE entrou em contato com a vigilância ambiental, que realizou a coleta de amostras de água nos domicílios e na escola onde as quatro crianças estudavam. Os resultados apresentados foram: nos quatro domicílios, a água estava em condições de consumo e de saneamento satisfatórias. Na análise da água da escola, foram encontrados coliformes fecais.

1.5) Quais as possíveis fontes de infecção?

1.6) Este caso deverá ser notificado no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan)? Por quê?

1.7) Depois de concluída a investigação, como devem ser preenchidos os campos de conclusão da ficha de investigação epidemiológica do caso de H.R.S?

15

1.8) Que medidas de controle você adotaria nessa situação?

Sistematizar

- Caso suspeito de hepatites virais
- Diagnóstico clínico e laboratorial
- Caso confirmado de hepatite A
- Modos de transmissão de hepatite A
- Medidas de prevenção e controle de hepatite A

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

1.1) O médico baseou-se nos critérios de caso suspeito de hepatite para a solicitação de marcadores sorológicos.

SUSPEITO DE HEPATITES VIRAIS**Suspeita clínica/bioquímica****Sintomático icterício**

- Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente (recentemente ou não), com ou sem sintomas como: febre, mal-estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.
- Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.

Sintomático anictérico

- Indivíduo sem icterícia, que apresente um ou mais sintomas como: febre, mal-estar, náuseas, vômitos, mialgia e na investigação laboratorial apresente valor aumentado das aminotransferases.

Assintomático

- Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada na hemodiálise, em acidente ocupacional, com exposição percutânea ou de mucosas, por transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos que utilizem material contaminado (médico, odontológico, para colocação de piercing, confecção de tatuagem, prática de manicure, pedicure), por uso de drogas com compartilhamento de seringa, agulha, canudo, caximbo.
- Comunicante de caso confirmado de hepatite viral, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.
- Indivíduo com alteração de aminotransferases no soro, igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas, segundo o método utilizado.

Suspeito com marcador sorológico reagente**Doador de sangue**

- Doador de sangue que apresente um ou mais marcadores reagentes de hepatite B e C.

Indivíduo com marcador reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E

EXAMES LABORATORIAIS INESPECÍFICOS

Aminotransferases (Transaminases): A aspartato aminotransferase – AST ou TGO e a alanino aminotransferase – ALT ou TGP constituem as enzimas celulares que melhor representam os fenômenos necróticos a que estão submetidos os hepatócitos durante a agressão por vírus. Essas enzimas estão presentes no fígado, no coração e nos músculos, sendo que a ALT é a primeira a aumentar no plasma, quando há destruição de tecido. Em geral, estas enzimas começam a elevar-se uma semana antes do início da icterícia e normalizam-se em cerca de três a seis semanas de curso clínico da doença. Em alguns casos, esta alteração pode persistir por períodos mais longos. Na hepatite B, a persistência dos níveis séricos aumentados, por período superior a seis meses, pode ser indicativo de evolução para forma crônica. Nas formas agudas, os níveis séricos podem atingir valores 25 a 100 vezes acima do normal. Nas formas crônicas, na maioria das vezes, essas enzimas não ultrapassam 15 vezes o valor normal e, por vezes, em indivíduos assintomáticos, é o único exame laboratorial sugestivo de doença hepática. A queda dos níveis das aminotransferases não tem valor prognóstico, uma vez que pode representar falência progressiva do fígado devido à destruição extensa do tecido, nos casos de hepatite fulminante.

Bilirrubinas: Pigmento amarelo-esverdeado, produto da degradação das hemoglobinas no fígado. A icterícia é devida à impregnação de tecidos com a bilirrubina, como linfa, plasma, esclera, etc. Os níveis de bilirrubinas elevam-se após o aumento das aminotransferases e, nas formas agudas, podem alcançar valores 20 a 25 vezes acima do normal. Apesar de haver aumento, tanto da fração não-conjugada (Bilirrubina Indireta), quanto da conjugada (Bilirrubina Direta), essa última apresenta-se predominante. Na urina, pode ser detectada precocemente, antes mesmo do surgimento da icterícia. Sua normalização costuma ocorrer antes das aminotransferases, exceto nas formas colestáticas¹.

Proteínas séricas: A albumina, a alfa, a gama e a betaglobulina são total ou parcialmente sintetizadas pela célula hepática. Nas hepatites agudas, pode haver queda de albumina e, nas formas mais graves, das alfas e betaglobulinas. Nas hepatites crônicas e cirrose, a albumina apresenta diminuição acentuada. As alfas e betaglobulinas, por outro lado, elevam-se quando há pouca lesão parequimatosa e grande alteração do fluxo biliar (hepatite colestática). A gamaglobulina eleva-se pouco ou mantém-se dentro dos limites normais, nas hepatites agudas típicas. Níveis acima de 3% sugerem hepatite com necrose (submaciça), ou hepatite crônica ativa, ou hepatite auto-imune².

¹ Quadro clínico caracterizado por alterações acentuadas no fluxo biliar, podendo ser confundida com icterícia obstrutiva.

² Doença inflamatória crônica do fígado, de causa desconhecida, presumivelmente auto-imune, que leva à destruição progressiva do parênquima hepático e, na ausência de tratamento imunossupressor, evolui, frequentemente, para cirrose.

Fosfatase alcalina: Pouco se altera nas hepatites por vírus, exceto nas formas colestáticas e icterícias obstrutivas, quando se apresenta em níveis elevados. Devido à presença, normalmente aumentada, da fração osteoblástica dessa enzima, durante o período de crescimento, esse aspecto deve ser considerado no acompanhamento de crianças e adolescentes. Não deve ser solicitado na rotina do acompanhamento de casos agudos.

Gamaglutamiltransferase (GGT): Enzima encontrada no fígado, nos rins e pâncreas. Está mais relacionada aos fenômenos colestáticos, sejam eles intra e/ou extra-hepáticos. Em geral, há aumento nos níveis da GGT em icterícias obstrutivas, hepatopatias alcoólicas, hepatites tóxicas, medicamentosas e tumores hepáticos. Durante a gravidez, há, normalmente, elevação da fosfatase alcalina, em virtude da fração placentária. Por essa razão, a GGT é preferida para diagnóstico diferencial das colestases na gravidez. Não deve ser solicitada na rotina de casos agudos.

Atividade de protrombina: Nas formas agudas benignas, esta prova sofre pouca alteração, exceto nas formas fulminantes. Nos casos de hepatite crônica, o alargamento do tempo de protrombina indica a deterioração da função hepática e, em associação com outros fatores clínicos e laboratoriais (aumento de bilirrubina, queda de albumina, encefalopatia hepática, ascite), compõe a classificação de *Child-Pugh*, um importante e prático meio de avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de um marcador prognóstico.

O tempo de protrombina é um exame que mede alterações dos fatores II (protrombina), V (pró-acelerina), IX (fator de Christmas) e X (fator de Stuart-Prower). Todos são sintetizados pela célula hepática, sendo os fatores acima mencionados dependentes da vitamina K, cuja absorção no intestino exige a presença de bile. Por essa razão, nas icterícias obstrutivas e nas hepatites colestáticas, um TP alterado tende a normalizar-se após administração de vitamina K, o que não acontece na hepatite grave, na qual existe grande deficiência de síntese hepática.

Classificação *Child-Pugh* Classe: A= 5-6; B= 7-9; C: >9:

Pontos	Bilirrubina (mg/dL)	Albumina (mg/dL)	Tempo de protrombina (%)	Encefalopatia Hepática	Ascite (nível)
1	<2	>3,5	1 - 4	0	Não
2	2-3	2,8 - 3,5	4 - 6	1-2	Média
3	>3	< 2,8	>6	3-4	Severa

Alfafetoproteína: Não tem valor clínico na avaliação das hepatites agudas. A presença de valores elevados ou progressivamente crescentes em pacientes portadores de hepatite crônica, em geral, indica o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, sendo, por isso, utilizada no *screening* deste tumor do fígado em pacientes cirróticos. (Obs.: pacientes com hepatite crônica pelo HBV podem desenvolver carcinoma hepatocelular mesmo sem a presença de cirrose hepática).

Hemograma: A leucopenia é habitual nas formas agudas, entretanto muitos casos cursam sem alteração no leucograma. A presença de leucocitose sugere intensa necrose hepatocelular ou a associação com outras patologias. Não ocorrem alterações significativas na série vermelha. A plaquetopenia pode ser algo freqüente na infecção crônica pelo HCV.

Quadro 2. Principais provas bioquímicas realizadas na vigilância das hepatites virais e sua interpretação

Exames	Valor Normal*	Valores observados nas hepatites virais
Aminotransferases	AST (TGO) 5-17 U.I./L ou até 35 U Cabaud ALT (TGP) 4-13 U.I./L ou até 40 U Cabaud	Agudas: até 25 vezes acima do valor normal. Crônicas: Não ultrapassa, em geral, 15 vezes o valor normal. Assintomáticos: Às vezes, é o único exame alterado.
Bilirrubinas	Direta 0,1 - 0,4 mg/dL Indireta 0,2 - 0,7 mg/dL Total até 1,0 mg/dL	Agudas: até 25 vezes o valor normal. Crônicos: dificilmente alteradas.

*Varia de acordo com o método utilizado.

1.2) No primeiro momento da consulta, não seria necessária a solicitação do perfil completo para os marcadores das hepatites virais, se pensarmos na história natural da doença, nas características da pessoa, tempo e lugar, para os diferentes tipos de hepatites virais. São dados importantes para a hepatite A: idade, ocupação, condições de saneamento, época do ano e outros.

- Os marcadores bioquímicos da infecção (ALT/TGP e Bilirrubina).
- A pesquisa do marcador de fase aguda para a hepatite A (anti-HAV IgM).

Discutir

- Custo benefício da solicitação de todos os marcadores indiscriminadamente
- Relevância das informações epidemiológicas
- Importância da investigação epidemiológica

1.3) A vigilância epidemiológica, em conjunto com a unidade básica de saúde e a vigilância ambiental, deverão investigar o caso, tendo como instrumento a ficha de investigação epidemiológica. Providenciar a coleta de amostras de água na residência, escola, etc, observando as condições de saneamento básico, higiene pessoal e ambiental. De posse dessas informações, deve-se proceder à análise, com vistas a identificar a possível fonte de infecção. É muito raro um caso isolado de hepatite A, logo é fundamental a busca ativa para identificarmos novos casos. Devemos lembrar, também, que muitos casos são assintomáticos, principalmente em crianças.

20

1.4) Estamos diante de um caso agudo de hepatite A. O resultado do anti-HBs reagente isolado indica resposta vacinal contra a hepatite B.

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE A

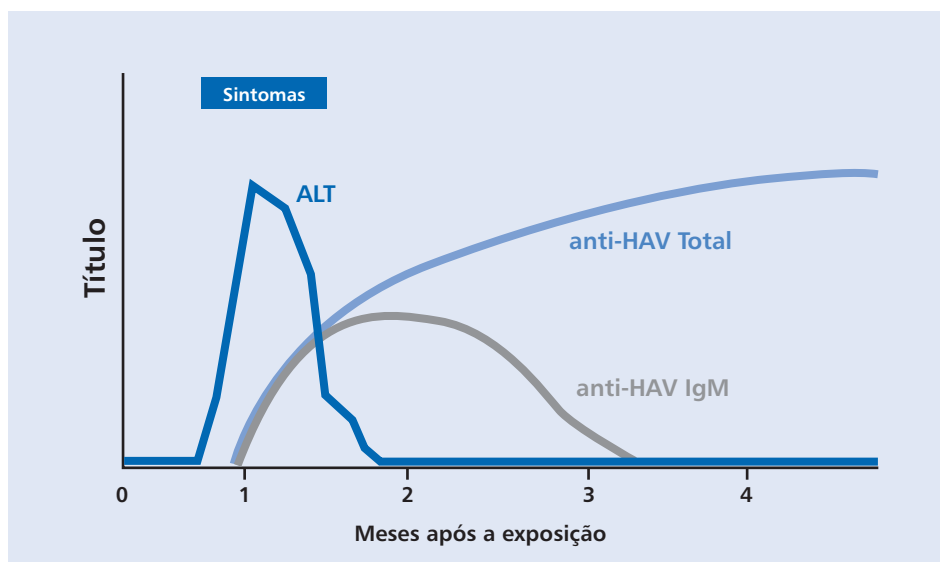
- Indivíduo que preenche as condições de caso suspeito, no qual detecta-se o anticorpo da classe IgM contra o vírus A (anti HAV-IgM) no soro.
- Indivíduo que preenche as condições de caso suspeito e que apresente vínculo epidemiológico com caso confirmado de hepatite A.

CASO DESCARTADO DE HEPATITE A

- Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo (desde que amostras sejam coletadas e transportadas oportuna e adequadamente).
- Caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.
- Caso notificado como hepatite viral que não cumpre os critérios de caso suspeito.

Indivíduos com marcadores sorológicos de infecção passada, porém curados no momento da investigação (anti-HAV IgG reagente isoladamente) serão considerados como cicatriz sorológica.

Gráfico 1. Curso Sorológico da Hepatite A



21

Anti-HAV IgM

- Surgem precocemente, na fase aguda da doença, desaparecendo após três meses
- Anticorpo específico para hepatite A encontrado no soro de todos os indivíduos infectados recentemente
- É o anticorpo de infecção aguda ou recente

Anti-HAV IgG

- Anticorpos da classe IgG contra o vírus da hepatite A.
É indicativo de infecção passada
- Estão presentes na fase de convalescença e persistem indefinidamente
- É importante marcador epidemiológico por demonstrar a prevalência da infecção em determinada população

Hepatite A – Significado dos marcadores sorológicos

Anti-HAV Total	Anti-HAV IgM	Interpretação
(+)	(+)	Infecção recente
(+)	(-)	Infecção passada – imunizado
(-)	(-)	Ausência de contato com o vírus – susceptível

1.5) Considerando que a água e as condições de saneamento no âmbito domiciliar são adequados, e que na escola onde as quatro crianças estudam a água apresentou contaminação com coliformes fecais, é provável que esta água seja a fonte de infecção desse surto.

DISTRIBUIÇÃO DA HEPATITE A

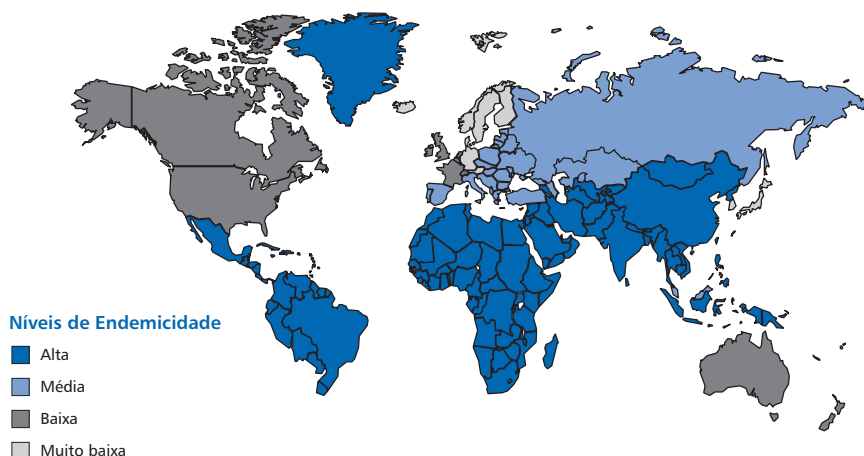
A hepatite A é uma doença de distribuição mundial. É uma infecção muito comum nos primeiros anos de vida, nos países economicamente em desenvolvimento da África, Ásia e América Latina, onde a prevalência se aproxima de 100%, devido às precárias condições sanitárias. Ao contrário, a soroprevalência nos Estados Unidos, Europa Ocidental e em vários países do Mediterrâneo tem decaído no decorrer das últimas duas décadas. Em alguns países, não mais que 15 a 20% da população foram previamente infectados. Nos Estados Unidos, cerca de 31,3% da população têm evidência sorológica de infecção prévia pelo HAV (<<http://www.cdc.gov>>).

A epidemiologia da hepatite A está mudando rapidamente em muitas partes do mundo. A mais baixa prevalência de anticorpos (anti-HAV) é encontrada em países da Escandinávia. Nos EUA, Japão, Austrália e em alguns países europeus, 30 a 70% da população adulta têm anti-HAV, ao passo que grande parte dos adultos, vivendo em algumas áreas da bacia do Mediterrâneo, África e outras partes do mundo em desenvolvimento apresentam evidência sorológica de infecção passada. Em algumas dessas áreas, particularmente no sul da Europa, o padrão está mudando com uma prevalência decrescente de anti-HAV em adolescentes e adulto jovens (MOURA; QUINA, 2000; BARROS; OLIVEIRA, 1999).

Para o Brasil, a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) possui estimativa de infecção pelo HAV, de aproximadamente 130 casos novos por 100.000 habitantes ao ano, e essa frequência elevada do anti-HAV é atingida na primeira década de vida (estados de São Paulo, Amazonas e Pará) (GAYOTTO; QUARENTEI; CABRAL, 1984; PANNUTI; MENDONÇA; CARVALHO, 1985; ROSOLINO; SILVA; MENDONÇA, 1986; SOARES;

BENSABATH, 1985) sem que mais de 90% da população maior de 20 anos tenha tido exposição ao vírus. Entretanto, com as melhorias nas condições de saneamento, alguns estudos têm demonstrado um acúmulo suscetível em adultos jovens acima dessa idade. (ABUZWAIDA et al, 1987; PINHO et al, 1998).

Mapa 1. Distribuição da endemicidade da hepatite A no mundo



Fonte: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_a/hep_a2.pdf>

23

1.6) Sim; deverá ser notificado. Todo caso suspeito de hepatite deve ser notificado e investigado, para que possamos realizar as medidas de controle oportunas.

1.7) Classificação final: confirmação laboratorial; Forma clínica: hepatite aguda; Classificação etiológica: Vírus A. Provável fonte de infecção: alimento/água contaminado.

HEPATITE A

Doença viral aguda, de manifestações clínicas variadas desde formas subclínicas, oligossintomáticas, até formas fulminantes (menos que 1% dos casos). Na maioria das vezes, as infecções são anictéricas. Os sintomas se assemelham a uma síndrome gripal, porém há elevação das transaminases. O quadro clínico é mais intenso na medida em que aumenta a idade do paciente. No decurso de uma hepatite típica temos vários períodos: a) incubação; b) prodrômico ou pré-ictérico, com duração em média de sete dias, caracterizado por mal-estar, cefaléia, febre baixa, anorexia, astenia, fadiga intensa, artralgia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal na região do hipocôndrio direito, aversão a alguns alimentos e à fumaça de cigarro; c) ictérico, com intensidade variável e duração geralmente de quatro

a seis semanas. É precedido por dois a três dias de colúria. Pode ocorrer hipocolia fecal, prurido ou hepatoesplenomegalia. Febre, artralgia e cefaléia vão desaparecendo nesta fase; d) convalescência – retorno da sensação de bem-estar, gradativamente a icterícia regride, as fezes e a urina voltam à coloração normal.

MODO DE TRANSMISSÃO DA HEPATITE A

Fecal-oral, veiculação hídrica, pessoa a pessoa (contato intrafamiliar e institucional), alimentos contaminados e objetos inanimados. Transmissão percutânea (inoculação acidental) e parenteral (transusão) são muito raras, devido ao curto período de viremia.

1.8) Reforçar as medidas de higiene pessoal e ambiental, junto aos alunos, professores e funcionários da escola. Notificar e instruir a direção da escola quanto à qualidade da água e à importância de ser corrigida. Acompanhamento da situação epidemiológica para detectar o aparecimento de novos casos. Elaborar relatório de investigação de surto e encaminhar para as autoridades envolvidas (neste caso: Secretaria de Saúde, Secretaria de Educação, Direção da Escola; Secretaria de Obras etc). Monitorar a qualidade da água da escola.

MEDIDAS DE CONTROLE DA HEPATITE A

As medidas de controle incluem a notificação de surtos e os cuidados com o paciente. A notificação é importante para que se desencadeie a investigação das fontes comuns e o controle da transmissão através de medidas preventivas. Os cuidados com o paciente incluem o afastamento do mesmo das atividades normais (se criança, recomenda-se o afastamento da creche, pré-escola ou escola, durante as primeiras duas semanas da doença e a máxima higiene com desinfecção de objetos, limpeza de bancadas, chão, etc., utilizando cloro ou água sanitária).

As medidas preventivas incluem: a) educação da população quanto às boas práticas de higiene, com ênfase na lavagem das mãos após o uso do banheiro, na preparação de alimentos, antes de se alimentar; na disposição sanitária de fezes, etc; b) medidas de saneamento básico, com água tratada e esgoto; c) orientação das creches, pré-escolas e instituições fechadas, para adoção de medidas rigorosas de higiene, com lavagem das mãos, ao efetuar trocas de fraldas, no preparo dos alimentos e antes de comer, além da desinfecção de objetos, bancadas, chão, etc; d) cozimento adequado para mariscos, frutos do mar e desinfecção (uso de cloro) para alimentos crus, como frutas e verduras.

CASO 2

A vigilância epidemiológica recebeu a notificação da ocorrência de um óbito no hospital municipal. Na investigação foram encontradas no prontuário as seguintes informações:

Em 01 de junho, R.P.S., 51 anos, sexo masculino, representante comercial, residente na capital, procedente do interior do estado, queixando-se de dor abdominal, apresentando febre, icterícia e colúria, há três dias. No exame clínico foi observada hepatoesplenomegalia. Foram solicitados os seguintes exames de laboratório: hemograma completo, bilirrubina total e frações, transaminases e urinálise.

2.1) Quais os possíveis diagnósticos?

No dia seguinte, o quadro agravou-se, apresentando vômitos, febre alta contínua e confusão mental, além dos sintomas anteriores. Foi levado ao setor de urgência do hospital, onde foram solicitados os seguintes exames: hemograma completo, tempo de protrombina, marcadores sorológicos para hepatites virais (Anti-HAV – IgM e Total, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc total e Anti-HCV).

2.2) Diante deste quadro, justifique a solicitação destes exames:

Antes do resultado dos exames solicitados, o paciente entrou em coma, sendo encaminhado à UTI, vindo a falecer no dia seguinte.

Resultados dos exames:

Exame	Resultado	Exame	Resultado
Hemograma completo	Sem alterações importantes	HBsAg	Não reagente
Tempo de protrombina	Aumentado	Anti-HBc total	Reagente
Anti-HAV – Total	Reagente	Anti-HBs	Reagente
Anti-HVA – IgM	Reagente	Anti-HCV	Não reagente

2.3) Diante dos resultados, qual o provável diagnóstico, forma clínica, classificação etiológica e provável fonte ou mecanismo de transmissão?

2.4) Que conduta deve ser adotada pela vigilância epidemiológica?

2.5) Você indicaria a vacinação de hepatite A para os comunicantes?

Sistematizar

- Diagnóstico diferencial das hepatites
- Formas clínicas de hepatite A – hepatite aguda e fulminante
- Vacina contra hepatite A

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

2.1) Febre amarela, leptospirose, malária, hepatites virais e outras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS HEPATITES

No período prodrômico, os diagnósticos diferenciais são: mononucleose infecciosa (causada pelo vírus EB), toxoplasmose, citomegalovírus e outras viroses. Nessas patologias, quando há aumento das aminotransferases, em geral, são abaixo de 500 UI. Para cada uma dessas patologias existe um perfil sorológico adequado para a realização do diagnóstico etiológico.

No período icterico, os diagnósticos diferenciais em nosso meio são:

- leptospirose (forma icterica): antecedente de exposição a animais (especialmente ratos), águas contaminadas (principalmente em enchentes) ou atividade profissional que exponha o indivíduo à urina de ratos. As aminotransferases raramente ultrapassam valores de 100UI. A hiperbilirrubinemia decorre do aumento da fração direta;
- malária grave por *Plasmodium falciparum*: as aminotransferases não excedem, em geral, valores superiores a 200UI. Nas formas benignas causadas pelo *Plasmodium vivax* ou mesmo pelo *Plasmodium falciparum*, a ictericia é discreta e em geral há predomínio da bilirrubina indireta (não conjugada), devido à hemólise. Entretanto, nas formas graves, há predomínio da bilirrubina direta (conjugada), como expressão do comprometimento hepático. Existe, nesses casos, antecedente de procedência de áreas malarígenas. É necessária a realização da pesquisa de plasmódios no sangue periférico;
- febre amarela: a forma grave é acompanhada de ictericia, além de sangramento. É importante o antecedente de viagem a áreas com transmissão de febre amarela.

Outras causas de hepatite são:

- hepatite aguda alcoólica: pode aparecer num fígado normal, cirrótico ou esteatótico. As aminotransferases não costumam ultrapassar 200UI;
- hepatites reacionais ou transinfecciosas: hepatites que acompanham infecções gerais, mesmo quando o agente infeccioso não se encontra no fígado, como, por exemplo, estreptococcias, estafilococcias e septicemias;
- ictericias hemolíticas: em indivíduos com anemia falciforme, talassemia, anemia esferocítica constitucional. A bilirrubina indireta (não-conjugada) no plasma desses pacientes;
- colestase extra-hepática: por obstrução mecânica como, por exemplo, tumor de cabeça, de pâncreas, da ampola de Vater, cálculo de vias biliares, adenomegalias abdominais, etc.;
- hepatite medicamentosa: causada por agressão intensa pelo uso de drogas hepatotóxicas.

Quadro 3. Principais características de algumas doenças infecciosas que são diagnósticos diferenciais das hepatites virais

Agravo	Leptospirose	Febre Amarela	Malária	Citomegalovírus	Epstein Barr	Dengue
Agente Etiológico	Espiroquetas gênero Leptospira	Vírus Amarelíco	P. vivax, P. falciparum e P. malariae	vírus citomegalovírus	Vírus Epstein Barr	Vírus da dengue (DEN1, DEN2, DEN3, DEN4)
Reservatório		Vetor: mosquito H. janthinomys (FAS)	Reservatório: homem			
Vetor	Roedores domésticos são os principais reservatórios	A.aegypti (FAU)	Vetor: Insetos gênero Anopheles	Homem	Homem	Mosquitos gênero Aedes (A. aegypti e A. albopictus)
Hospedeiro		Hosp: macacos (FAS) Homem (FAU)				
Transmissão	Contato água/solo contaminado c/ urina dos animais portadores	Picada do mosquito contaminado	Picada da fêmea infectada	Intra-uterina, perinatal, intrafamiliar ou sexual. Acidentalmente: transfusão e transplante	Saliva (beijo). Raramente: sexual e acidentalmente: transfusões sanguíneas	Picada do mosquito contaminado
Incubação	3 a 13 dias	3 a 6 dias após picada	7 a 30 dias (conforme espécie)	Vírus pode ficar em estado de latência por toda vida ou apresentar reativação com queda de imunidade	4 a 7 semanas	De 3 a 15 dias (média 5 a 6 dias)
Período Transmissibilidade	Rara a infecção inter-humana	24 a 48 horas antes dos sintomas até 3 a 5 dias após	Na presença de gametócitos no sangue (conforme a espécie)	Varia de acordo com a excreção do vírus na saliva, urina e outros fluidos da pessoa infectada	Desde semanas até anos (pessoas sadias com presença viral na saliva)	1 dia antes da febre até 6° dia de doença

continua

continuação

<p>Sintomas/ Evolução</p>	<p>Desde o processo inaparente até formas graves. 60 a 70% são anictéricos. A forma ictérica evolui com insuficiência renal, fenômenos hemorrágicos e alterações hemodinâmicas. Os sintomas são mais intensos que a forma anictérica e taxas de letalidade de 5 a 20%.</p>	<p>Doença febril aguda, curta duração. Infecções subclínicas até graves ou fatais. Evolução bifásica c/ febre alta, pulso lento em relação à temperatura (sinal de Faget), calafrios, cefaléia intensa, mialgias, prostração, náuseas e vômitos, remissão da febre e sintomas. Evolução para cura ou forma grave (febre, vômitos, insuficiência hepática/renal, icterícia, manifestações hemorrágicas, obnubilação mental, coma.</p>	<p>Febre alta, calafrios, sudorese e cefaléia (padrão cíclico). Náuseas, vômitos, astenia, fadiga e anorexia, anemia hipocrômica, com hematócrito elevado no início do período febril, esplenomegalia dolorosa, quadro clínico associado à história epidemiológica de residência ou procedência de área endêmica, e a resposta rápida ao uso de antimaláricos podem concluir o diagnóstico.</p>	<p>Ocorre hepatite leve ou subclínica, raramente em indivíduos com imunidade normal, mas que podem causar infecções graves em imunocomprometidos. Em recém-nascidos: icterícia, hepatoesplenomegalia, petéquias, pneumonite, hemólise, microcefalia, retardo mental. No adulto: raros sintomas (pulmonar, gastrointestinal, neurológicos). Febre, linfadenopatia, leuco e trombocitopenia, hepato/esplenomegalia icterícia e exantema máculo-papular.</p>	<p>Apresentam-se como mononucleoses, atipicamente como pneumonias ou hepatites. Cefaléia, fadiga, febre, faringite e linfadenopatia generalizada. Infecções mais graves em imunocomprometidos. Pode levar à Linfoma de Burkitt e carcinoma de nasofaringe</p>	<p>De infecção inaparente até febre hemorrágica. Febre, cefaléia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retroorbitária, náuseas, vômitos, exantema, prurido, hepatomegalia, dor abdominal, pequenas hemorragias, fadiga. Pode quadro agravar: dor abdominal, debilidade, agitação/letargia, pulso rápido, hipotensão, hemorragias, derrame cavitário, cianose e diminuição temperatura, trombocitopenia e hemoconcentração.</p>
-------------------------------	--	--	---	---	---	--

2.2) Tratando-se de caso agudo deveria ter sido solicitado o Anti-HAV IgM e marcadores de triagem de hepatite B (HBsAg e Anti-HBc Total) e hepatite C (Anti-HCV).

2.3) Paciente apresentou diagnóstico/classificação final confirmado laboratorial, forma clínica de hepatite fulminante, classificação etiológica vírus A. O paciente apresenta marcador de infecção passada pelo vírus da hepatite B (Anti-HBs isolado). Para determinar a provável fonte de infecção necessitamos de dados mais detalhados da investigação.

2.4) Adotar junto aos comunicantes medidas de prevenção e controle para as hepatites virais A e B.

Todo caso independente de confirmação deve ser notificado no Sinan.

2.5) A vacinação para os comunicantes não está indicada.

VACINA CONTRA A HEPATITE A

As vacinas contra hepatite A atualmente em uso e licenciadas no Brasil são preparadas a partir de culturas celulares em fibroblastos humanos e inativadas pela formalina. O conteúdo de antígenos de cada vacina é expresso em unidades ELISA (EL.U.) ou unidades (U), de acordo com o laboratório produtor.

A imunização contra a hepatite A é realizada a partir de 12 meses de idade, em duas doses, com intervalo de 6 (seis) meses entre elas.

Não há no momento a disponibilização dessa vacina no calendário básico de vacinação, sendo as indicações descritas a seguir.

A vacina de vírus inativado contra a hepatite A está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), integrante do SUS, conforme Manual do CRIE, 3ª edição, do MS, 2006, para as seguintes situações:

1. hepatopatias crônicas de qualquer etiologia;
2. portadores crônicos do HBV e HCV;
3. coagulopatias;
4. crianças menores de 13 anos com HIV/Aids;
5. adultos com HIV/Aids que sejam portadores do HBV ou HCV;
6. doenças de depósito;
7. fibrose cística;

8. trissomias;
9. imunodepressão terapêutica ou por doença imunodepressora;
10. candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes;
11. transplantados de órgão sólido ou de medula óssea;
12. doadores de órgão sólido ou de medula óssea, cadastrados em programas de transplantes;
13. hemoglobinopatias.

As contra-indicações se restringem a história de reação anafilática a algum dos componentes da vacina e gravidez.

Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) locais observados são a dor, eritema ou edema, que ocorrem entre 20% a 50% dos vacinados, sendo leves e transitórios. Os EAPV sistêmicos mais comumente observados são febre e fadiga e ocorrem em menos de 5% dos vacinados; sendo os casos de anafilaxia raros.

CASO 3

O paciente A. C. B., 32 anos, sexo masculino procurou a UBS do seu município, relatando ter sido encaminhado pelo Banco de Sangue, por ser portador do vírus da hepatite B. Nessa ocasião, encontrava-se sem queixas e anictérico. Negou vacinação contra a hepatite B, transfusão de sangue ou uso de drogas injetáveis. Afirmou ser heterossexual, casado e ter dois filhos. Negou relação extraconjugal. O médico que o atendeu solicitou os seguintes exames para o início da investigação:

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBs	reagente

3.1) O que esses resultados indicam?

33

3.2) Os marcadores solicitados são os mais indicados para triagem na suspeita de hepatite B?

3.3) Para compreender o significado do conjunto dos marcadores sorológicos da hepatite B, vamos analisar e interpretar os exemplos propostos:

a)

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBc	não reagente

b)

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBc	não reagente
Anti-HBs	reagente

c)

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBc	reagente
Anti-HBs	não reagente

d)

Exame	Resultado
HBsAg	reagente
anti-HBc	reagente

e)

Exame	Resultado
HBsAg	reagente
anti-HBc IgM	não reagente
Anti-HBs	não reagente

f)

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBc	reagente
Anti-HBs	reagente

g)

Exame	Resultado
HBsAg	reagente
anti-HBc IgM	reagente
Anti-HBs	não reagente

Sistematizar

- Interpretação dos marcadores para hepatite B
- Marcadores sorológicos de triagem da hepatite B
- Sensibilidade dos marcadores em banco de sangue

36

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

3.1) Esse caso deverá ser considerado como imunidade, provavelmente por infecção assintomática e anictérica, pois o paciente nega vacinação.

Os casos encaminhados de banco de sangue com marcador positivo devem ser considerados como casos suspeitos de hepatite, devendo-se solicitar novamente o(s) marcador(es) adequado(s), prosseguindo-se na investigação. Isso justifica-se porque:

- o banco de sangue necessita de testes mais sensíveis para detectar qualquer caso, o que possibilita o aumento de testes falso-positivos;
- os casos com resultado reagente em banco de sangue, que acarretaram a não utilização da bolsa de sangue correspondente, precisam ter suas investigações sorológicas repetidas para confirmação diagnóstica.

DISTRIBUIÇÃO DA HEPATITE B

A primeira descrição em relação à hepatite transmitida por soro humano se deu em 1883, quando ocorreram casos de icterícia, durante uma campanha de vacinação antivariólica, em trabalhadores alemães (LURMAN, 1885 apud MAHONEY; KANE, 1999). Posteriormente, seguindo-se à vacinação contra febre amarela, que utilizava, como agente estabilizante, plasma humano, também foram observados casos de icterícia (FOX et al, 1942; SAWYER; MEYER; EATON, 1944).

As evidências da transmissão relacionada ao uso de plasma humano, em soros e vacinas, reforçaram a idéia de ser ele o meio propagador, corroborado pela observação de icterícia em indivíduos que haviam recebido transfusão de sangue ou hemoderivados (BEENSON, 1943). Essa hipótese ganha mais evidência, quando do surgimento de casos de hepatite em indivíduos que faziam uso de drogas injetáveis (STEIGMAN; GOLDBLOOM, 1950; APPELBAUM; KALKSTEIN, 1951).

A descoberta do agente da hepatite soro homóloga se deu quando Blumberg descreveu a detecção de um antígeno no soro de paciente leucêmico, pelo método de difusão em gel e esse agente reagia com soros de aborígine australiano. O antígeno foi então denominado de Antígeno Austrália (AgAu), inicialmente sendo associado à leucemia, devido à sua alta frequência em quadros da doença na fase aguda (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965).

Com a observação de casos de hepatite aguda pós-transfusionais e o encontro do AgAu nesses pacientes, foi levantada a hipótese da associação do antígeno com a doença, no ano de 1968 (OKOSHI; MURAKAMI, 1968). Blumberg, logo em seguida, associou o AgAu às hepatites agudas e crônicas, o que fez com que se propusesse sua pesquisa rotineira em doadores de sangue (BLUMBERG; SUTNICK; LONDON, 1969).

A partícula viral íntegra foi visualizada pela primeira vez por Dane (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970), a partir da utilização da técnica de imunoeletromicroscopia (ALMEIDA; RUBENSTEIN; SCOTT, 1971). Foi demonstrado que a partícula de Dane possuía um componente de superfície, designado antígeno de superfície (HBsAg) e um componente central, o antígeno do núcleo (HBcAg). A presença do HBsAg e anti-HBc passou a ser usada para classificar pacientes em fase aguda e crônica.

Os primeiros trabalhos que levantam a hipótese da transmissão sexual do vírus da hepatite B datam da década de 70, onde são relatadas altas prevalências de HBsAg e anti-HBc em pacientes heterossexuais ou homossexuais portadores de doenças sexualmente transmissíveis (FULFORD; DANE; CATTERALL, 1973; HEATHCOTE; GATEAU; SHERLOCK,

1974), casos entre parceiros sexuais de portadores do vírus (HEATHCOTE; GATEAU; SHERLOCK, 1974; HERSH; MELNICK; GOYAL, 1971) e descrita a presença do HBsAg, no sêmen (HEATHCOTE; CAMERON; DANE, 1974; LINNEMANN; GOLDBERG, 1974) e na secreção vaginal (DARANI; GERMER, 1974).

A pesquisa sorológica do HBsAg como teste de triagem em banco de sangue fez com que diminuísse muito o número de casos de hepatites pós-transfusionais. Essa triagem começou a ser feita desde 1975, através da Resolução CNH I (Comissão Nacional de Hemoterapia).

A prevalência de hepatite B tem sido reduzida em países onde a vacinação foi implementada, porém permanece alta em populações de risco acrescido e em países onde a transmissão vertical e horizontal intradomiciliar não é controlada. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contato com o vírus da hepatite B, tornando 325 milhões de portadores crônicos.

No Brasil, alguns estudos do final da década de 80 e início de 90 sugeriram uma tendência crescente do HBV, em direção à Região Sul e à Região Norte. Assim, considerava-se que ocorriam três padrões de distribuição da hepatite B: alta endemicidade, com prevalência superior a 7% de HBsAg, presente na Região Amazônica, alguns locais do Espírito Santo e oeste de Santa Catarina; endemicidade intermediária, com prevalência entre 2 e 7% de HBsAg, nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste e baixa endemicidade, com prevalência abaixo de 2% de HBsAg na Região Sul do país.

No entanto, essa infecção é muito dinâmica e variável. Com a implementação de campanhas de vacinação contra hepatite B, no Amazonas, iniciando, em algumas regiões, em 1989, e, posteriormente, em menores de 1 ano de idade, em 1991, e em menores de 15, em 1996, esse padrão vem se modificando, como atestam estudos mais recentes. Na região de Lábrea, Estado do Amazonas, a taxa de portadores do HBV passou de 15,3% em 1988, para 3,7% em 1998. Na região de Ipixuna essa queda foi de 18% para 7%.

No ano de 1992 implantou-se a vacinação no Estado do Acre para menores de 1 ano, e no restante do Brasil para os grupos de risco acrescido. Em 1993 estendeu-se para menores de 4 anos, em toda Amazônia Legal, em Santa Catarina, no Espírito Santo e no Paraná. Essa ação teve impacto, como atesta estudo de base populacional no Acre, que em 12 de seus 22 municípios apresentou a taxa de HBsAg de 3,4%. Outros trabalhos também classificam alguns locais da Região Norte como de baixa ou moderada endemicidade, permanecendo com alta endemicidade a região sudeste do Pará.

Nos anos de 1994 e 1995, houve ampliação da vacinação para alguns grupos como: estudantes da área da Saúde e militares de todas as forças. No ano de 1996 houve redefinição de estratégia de vacinação, estendendo-a, em todo o Brasil, a menores de 1 ano; e a menores de 15 anos, nos estados da Amazônia Legal, Santa Catarina, Espírito Santo, Paraná e Distrito Federal (no DF houve decisão e financiamento do próprio governo para a compra da vacina). Em 1997 houve um desabastecimento mundial e falta da vacina em todos os países, cuja regularização se deu em 1998. Em 2001 houve ampliação para faixa etária de menores de 20 anos.

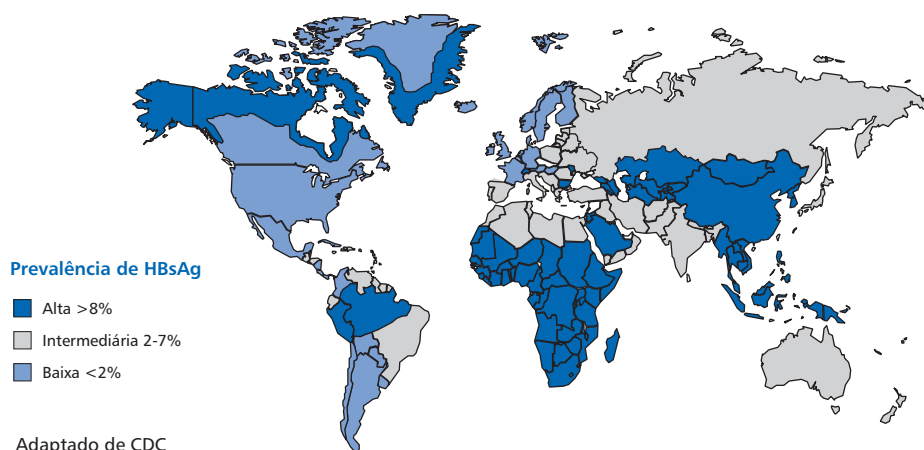
Na Região Sul, categorizada como de baixa endemicidade, permanecem com prevalência moderada a região oeste de Santa Catarina e alta endemicidade o oeste do Paraná.

A Região Sudeste, como um todo, apresenta baixa endemicidade, com exceção do sul do Espírito Santo e do nordeste do Estado de Minas Gerais, onde ainda são encontradas altas prevalências. A Região Centro-Oeste é de baixa endemicidade, com exceção do norte do Mato-Grosso, com prevalência moderada. O Nordeste, como um todo, está em situação de baixa endemicidade.

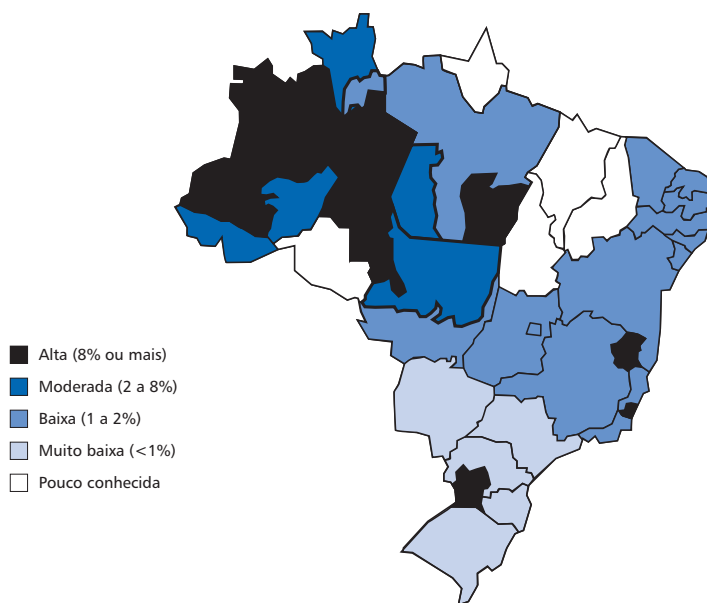
Com o objetivo de encurtar coortes de susceptíveis para a infecção pelo HBV, a imunização contra a hepatite B foi estendida em todo o território para a idade de até 19 anos, a partir de 2001.

A prevalência da hepatite B pode ser melhor visualizada no mapa a seguir, que reúne dados de alguns artigos publicados (SOUTO, 1999; BRAGA et al, 2004; VIANA, 2005).

Mapa 2. Prevalência de HBsAg no mundo

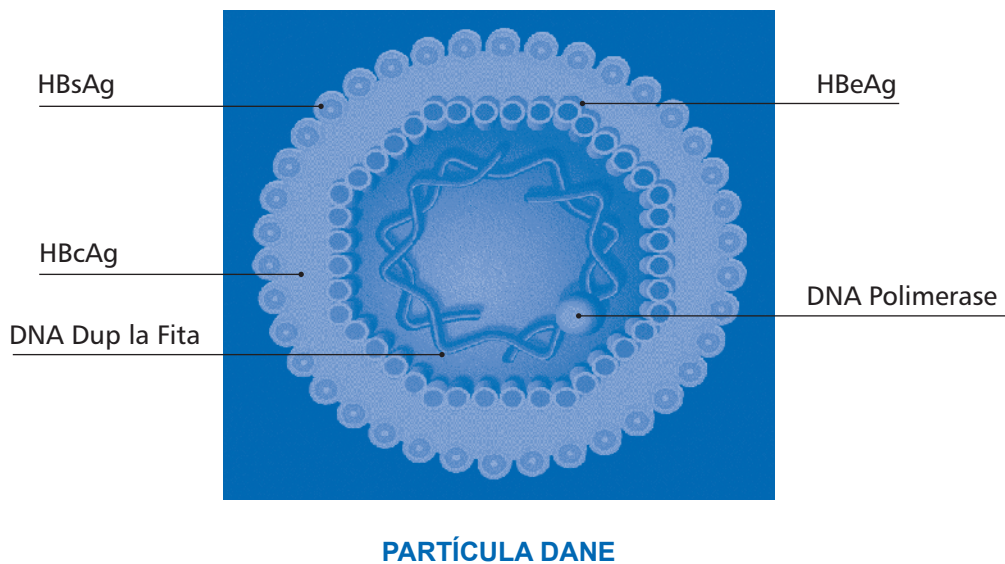


Mapa 3. Prevalência de Hepatite B no Brasil, segundo unidade federada



40

Figura 1. Vírus da hepatite B



MODOS DE TRANSMISSÃO DA HEPATITE B

O vírus da hepatite B está presente no sangue ou fluidos corpóreos, como exsudato de feridas, sêmen, secreções cervical (colo uterino) e vaginal, e saliva de pessoas portadoras do vírus (HBsAg positivas). O sangue é o que contém a mais alta concentração do vírus, e a saliva a menor. O vírus da hepatite B não é transmitido pela via fecal-oral.

As pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite B são os reservatórios primários da infecção. Os modos de transmissão podem ser os seguintes:

- **Transusão de sangue e componentes ou produtos derivados do plasma**

Hoje em dia, a transmissão através de transfusão de sangue total está praticamente controlada. Os componentes do sangue são aqueles obtidos a partir do sangue total em bancos de sangue e são os seguintes: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma, concentrado de granulócitos (glóbulos brancos). Os derivados do plasma são obtidos por processo industrial, a partir de um pool de plasma de vários doadores que é, a seguir, fracionado, para a obtenção dos produtos (proteínas) desejados, passando por processos vigorosos de inativação viral.

Nos Estados Unidos, esse modo de transmissão tornou-se mais raro depois de estabelecida a triagem obrigatória dos doadores de sangue e a inativação viral de produtos derivados do plasma. Antes, era freqüente a infecção em pessoas com distúrbios de coagulação, que recebiam fatores de coagulação.

- **Compartilhamento ou reutilização de agulhas, seringas, canudos ou cachimbos**

Os mais expostos são os usuários de drogas injetáveis, inaláveis e *crack*. A infecção pelo HBV é adquirida relativamente rápido pelos usuários de drogas injetáveis, sendo que 50 a 70% dos mesmos tornam-se infectados após 5 anos do início de uso.

- **Exposição percutânea, ou de mucosa, a sangue ou fluidos corpóreos**

É uma das formas de transmissão ocupacional do HBV. O risco de infecção pelo vírus da hepatite B está relacionado ao grau de contato com sangue no local de trabalho e quantidade de sangue envolvido, extensão do ferimento e também à presença do marcador HBeAg da pessoa fonte. Em estudos com profissionais de saúde que se acidentaram com agulhas contendo sangue, se este contivesse HBsAg e HBeAg reagentes, o risco de desenvolver evidência sorológica de infecção pelo vírus B era de 37 a 62%. Em comparação, se o sangue contido nas agulhas fosse HBsAg reagente e HBeAg não reagente, o risco de evidência sorológica de infecção era de 23 a 37% (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001b). O ambiente contaminado também parece ter sido um reservatório importante do

vírus para profissionais que cuidaram de pacientes HBsAg positivos e foram infectados sem terem sofrido acidente percutâneo. O vírus da hepatite B sobrevive no sangue seco à temperatura ambiente, em superfícies ambientais, por pelo menos uma semana.

O contato direto de mucosas e pele não íntegras (queimaduras, escoriações, arranhaduras ou outras lesões) com superfícies contaminadas pode transmitir o HBV. Isso está demonstrado em investigação de surtos entre profissionais e pacientes, em unidades de hemodiálise. Em estudos epidemiológicos conduzidos nos Estados Unidos, na década de 70, a soroprevalência de infecção por HBV entre os profissionais de saúde era dez vezes maior que na população geral.

Depois da adoção de medidas de prevenção – como a vacinação pré-exposição de todos os profissionais de saúde, com a vacina da hepatite B e a adoção de precauções padrão, quando houvesse risco de exposição a sangue e a outros fluidos corpóreos potencialmente infectantes –, ocorreu um rápido declínio na ocorrência de hepatite B, entre os profissionais de saúde (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001b).

O sangue é o fluido corpóreo que contém a concentração mais alta de HBV e é o veículo de transmissão mais importante em estabelecimentos de saúde. O HBsAg também é encontrado em vários outros fluidos corpóreos, incluindo leite materno, bile, líquido cefalorraquidiano, fezes, lavados nasofaríngeos, saliva, sêmen, suor e líquido sinovial. A concentração de partículas virais infectantes varia nos diversos compartimentos e a maioria deles não é bom veículo de transmissão do HBV (que não tem poder infectante) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001b).

- **Atividade sexual**

Pode ser transmitido em indivíduos com comportamento homossexual ou heterossexual através de práticas sexuais. Há risco acrescido de transmissão do HBV na população de homossexuais em relação à de heterossexuais, evidenciadas através de vários estudos de coorte e corte transversal (JEFFRIES et al, 1973; SZMUNESS et al, 1975; DIETZMAN et al, 1977; MELE et al, 1988; FIGUEROA et al, 1997).

- **Transmissão pessoa a pessoa**

Pode ocorrer entre comunicantes domiciliares, quando um dos residentes é cronicamente infectado pelo HBV. Esse modo de transmissão deve ser considerado em instituições para portadores de deficiências mentais, onde haja residentes ou não residentes. Se houver um portador do vírus B, o risco de exposição para outros pacientes e para profissionais de saúde é maior.

- **Transmissão por objetos inanimados**

Pode ser possível, através do uso compartilhado, escovas de dente e barbeadores, devido à sobrevivência do vírus no meio ambiente.

- **Transmissão de mãe para filho**

O risco de transmissão no período perinatal é de 70 a 90%, se a mãe é HBeAg positiva. Se a criança não foi infectada nesse período, estará sob alto risco de ser infectada nos primeiros cinco anos de vida, através da transmissão horizontal (SÃO PAULO, 2002). A transmissão transplacentária do HBV é descrita, embora de ocorrência pouco comum, segundo alguns autores (GONÇALVES JÚNIOR, 1996).

- **Leite materno**

O HBsAg pode ser detectado no leite materno de mães HBsAg positivas; no entanto a amamentação não traz riscos adicionais para os RNs dessas mães, desde que os mesmos tenham recebido a primeira dose da vacina e imunoglobulina humana anti-hepatite B, nas primeiras 12 horas de vida (PICKERING, 2000).

- **Hemodiálise**

A transmissão do HBV pode ser por exposição percutânea ou de mucosa ao vírus. Além disso, o vírus pode estar presente no ambiente, mesmo sem sangue visível. O HBsAg tem sido detectado em braceadeiras, tesouras, botões de controle das máquinas de diálise e maçanetas das portas em centros de hemodiálise. Assim, se essas superfícies não são rotineiramente limpas e desinfetadas, podem representar um reservatório do vírus, podendo os profissionais transmitirem o vírus aos pacientes, através de mãos ou luvas contaminadas.

A maioria dos surtos de infecção por HBV, em hemodiálise, investigados, ocorreu por contaminação cruzada entre pacientes por:

- superfícies ambientais ou equipamentos que não foram rotineiramente limpos e desinfetados depois de cada uso;
- frascos de medicação multidose ou soluções intravenosas, que não foram usadas exclusivamente em cada paciente;
- medicações injetáveis que foram preparadas em áreas próximas às áreas de armazenamento das amostras de sangue;
- profissionais de saúde que cuidavam simultaneamente de pacientes infectados e não infectados pelo vírus B (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2001a).

Gráfico 2. Curso Sorológico da Infecção Aguda da Hepatite B

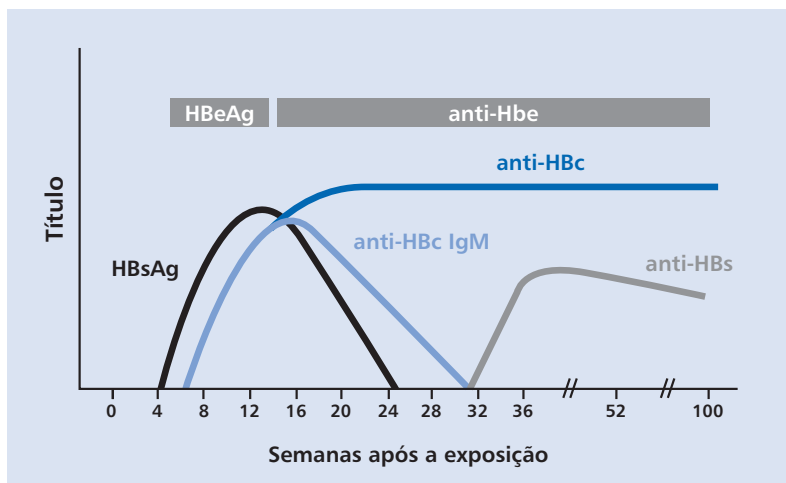
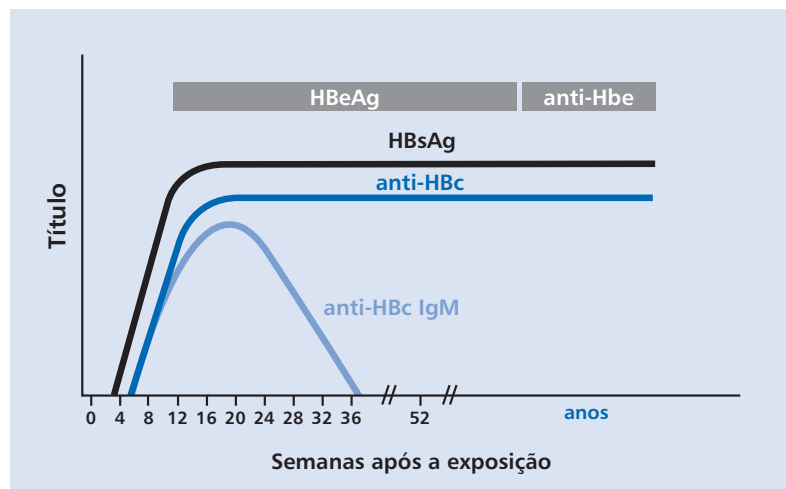


Gráfico 3. Curso Sorológico da Infecção Crônica da Hepatite B

44



3.2) Os marcadores solicitados não são os mais adequados, pois o antígeno de superfície HBsAg e seu anticorpo não aparecem juntos. Os marcadores mais adequados para uma primeira abordagem devem ser o HBsAg e o anti-HBc, pois o HBsAg é o primeiro marcador a ser detectado, aponta para a presença do vírus, quer seja fase aguda ou crônica, e o anti-HBc identifica que o indivíduo entrou em contato com o vírus.

- O anti-HBc é o único marcador sorológico presente na janela imunológica. Com esta abordagem, é possível investigar todas as possibilidades.
- O marcador anti-HBc é encontrado na fase aguda, na crônica e em casos de cicatriz sorológica. Portanto, para triagem de hepatite B é indicado solicitar os marcadores HBsAg e o anti-HBc, pois ambos estão presentes tanto na fase aguda, como na crônica, da hepatite pelo vírus B.

Nesse paciente, o anti-HBs reagente indica imunidade e como não há relato de vacinação anterior, conclui tratar-se de infecção passada assintomática.

HBsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B)

- Antigamente conhecido como antígeno Austrália
- Aparece em torno de 30 a 45 dias após a infecção
- Pode permanecer detectável por até 120 dias nos casos de hepatite aguda
- Primeiro marcador sorológico a aparecer na infecção aguda
- Persistindo por mais de 180 dias, caracteriza infecção crônica pelo HBV

Anti-HBc total

- Detectável durante a fase aguda e na fase crônica da doença
- Marcador sorológico detectado no período de janela imunológica
- Marcador de contato prévio com o vírus
- Permanece por toda a vida nos indivíduos que tiveram a infecção pelo vírus da hepatite B
- Importante marcador para os estudos epidemiológicos

3.3)

- a) Esses resultados indicam que não houve contato com o vírus, podendo indicar suscetibilidade para infecção pelo HBV.
- b) Esses resultados indicam imunidade por vacinação. Não há necessidade de outros marcadores.

Anti-HBs (anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B)

- Indica imunidade contra o vírus
- Encontrado isoladamente em pacientes vacinados
- Detectado geralmente entre 1 a 10 semanas após o desaparecimento do HBsAg
- O surgimento do anti-HBs, no curso de infecção aguda, é sinal de cura

c) Esses resultados podem indicar:

- janela imunológica: período compreendido entre o desaparecimento do HBsAg e a não detecção do anti-HBs;
- Resultado falso-positivo, devendo ser repetido o marcador e fazer acompanhamento;
- Perfil observado em infecção passada, com níveis de Anti-HBs indetectáveis pelos testes de diagnóstico.

d) Hepatite B, fase aguda ou crônica. A presença de anti-HBc IgM reagente definiria como fase aguda.

46

e) Esses resultados podem indicar:

- período de incubação, iniciando fase aguda;
- hepatite B crônica: necessita complementação com Anti-HBc;
- Falso-positivo para o HBsAg (frequente em gestantes, por causa de fatores hormonais): realizar o acompanhamento com anti-HBc (total), anti-HBs e HBsAg.

Anti-HBc IgM (anticorpos da classe IgM contra o antígeno do núcleo do vírus da hepatite B)

- Importante marcador de infecção aguda
- Marcador que diferencia a infecção aguda da crônica
- Pode persistir por até 180 dias após a infecção

f) Esses resultados indicam imunidade por contato prévio com o vírus, tendo desenvolvido infecção sintomática ou assintomática.

g) Fase aguda de infecção.

CASO 4

No dia 15 de fevereiro, N. G. L., 23 anos, sexo feminino, foi chamada a comparecer ao ambulatório de especialidades de Terra Dourada, por ser comunicante sexual, há dois meses, de portador de HBsAg, já em acompanhamento.

4.1) Na sua opinião, é necessário fazer a busca ativa dos comunicantes de pacientes portadores de HBsAg? Por quê?

Dando prosseguimento à investigação clínica e epidemiológica de N. G. L., esta refere executar serviços gerais de limpeza, ser heterossexual, nega passado de doenças sexualmente transmissíveis (DST), nunca ter feito uso de drogas injetáveis ou recebido transfusão de sangue. Não sabe informar sobre vacinas recebidas anteriormente ou sobre a existência de casos de hepatite na família.

47

4.2) Quais exames deveriam ser realizados em comunicante de paciente HBsAg reagente?

Foram solicitados marcadores para hepatite B, com os seguintes resultados:

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBc	não reagente

4.3) Como você interpretaria esses resultados?

4.4) Há necessidade de solicitação de outros marcadores para orientar a conduta a ser adotada?

O médico solicitou anti-HBs, cujo resultado foi não reagente e encaminhou-a para fazer a primeira dose da vacina contra hepatite B.

4.5) Mediante esses resultados, podemos concluir que N. G. L. não foi infectada pelo HBV?

4.6) Que orientações devem ser dadas à N. G. L.?

48

O médico do ambulatório solicitou retorno dentro de três meses e, em 28 de março, a paciente retornou ao ambulatório, apresentando dor abdominal, febre baixa, náuseas, vômitos e icterícia. Declara ter recebido a primeira dose da vacina contra o vírus da hepatite B em 10/03. Mediante o quadro clínico atual, foram realizados os seguintes exames:

Exames	Resultados	Exames	Resultados
ALT (TGP)	1431 U.I./L	HBsAg	reagente
AST (TGO)	562 U.I./L	Anti-HBs	não reagente
BT	5,12 mg/dL	Anti-HBc IgM	reagente
BD	3,42 mg/dL	HBeAg	reagente

4.7) Mediante esses resultados, o que você conclui? É possível que o quadro de hepatite seja devido à vacina?

4.8) Qual a importância de acompanhar sistematicamente os comunicantes de portadores de HBsAg?

4.9) Este caso deve ser notificado no Sinan? Como deve ser classificado?

49

4.10) Qual o modo de transmissão mais provável?

Sistematizar

- Formas clínicas de apresentação da hepatite B
- Modos de transmissão da hepatite B
- Conceito de caso suspeito de hepatite B
- Conceito de caso confirmado de hepatite B
- Investigação de comunicantes
- Medidas de prevenção e controle

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

4.1) Sim, porque o paciente HBsAg reagente (tanto na fase aguda como crônica) é uma fonte de infecção, pois o HBV está presente nas secreções, podendo transmitir o vírus nas relações sexuais. Os comunicantes de pacientes HBsAg reagente têm possibilidade de ser infectado com o HBV através da relação sexual e compartilhamento de objetos de uso pessoal.

4.2) Comunicante de paciente HBsAg reagente deve ser investigado como caso suspeito de hepatite pelo vírus B, mesmo que não apresente sinais ou sintomas de hepatite. Deverá ser solicitado o HBsAg e anti-HBc.

4.3) Os marcadores HBsAg e anti-HBc não reagentes indicam não infecção pelo HBV. Tratando-se de comunicante sexual de portador de HBV pode ser um caso de infecção recente, período de incubação.

4.4) Nesse momento ainda não. Sendo um comunicante sexual suscetível de portador do HBV, a conduta indicada é a vacinação contra o vírus da hepatite B (três doses, seguindo orientações do PNI). O fato do exame da paciente apresentar o anti-HBc não reagente, sugere que ela não teve contato prévio com o vírus. O acompanhamento sorológico deverá ser feito por se tratar de comunicante sexual recente de paciente HBsAg positivo, podendo estar no período de incubação.

Após 30 dias, quando do retorno para a segunda dose da vacina, solicitar nova sorologia (HBsAg e Anti-HBc).

4.5) Não é possível concluir com esses resultados de marcadores que N. G. L. não esteja infectada. Pode estar no período de incubação, quando os marcadores ainda não são detectáveis.

4.6) Deve ser orientado o uso de preservativo, o não-compartilhamento de objetos de uso pessoal, como escova dental, aparelho de barbear e outros objetos cortantes. Orientar quanto à importância de se completar o esquema vacinal e de procurar serviço médico, caso apareça algum sintoma.

4.7) Quadro clínico e laboratorial compatível com hepatite aguda pelo vírus B e não devido à vacina atualmente utilizada, pois esta não contém vírus vivo ou atenuado. Não haveria necessidade de solicitar o HBeAg, nessa fase da doença.

4.8) Os comunicantes de portadores de HBsAg devem ser acompanhados para identificar a existência de casos, portadores do HBV ou suscetíveis. Através das medidas de prevenção deve-se interromper a cadeia de transmissão.

4.9) O caso de N. G. L. deve ser notificado no Sinan, pois é um caso novo. Classificação etiológica: vírus B. Forma clínica: hepatite aguda. Classificação final: confirmação laboratorial.

4.10) O modo de transmissão mais provável é o sexual.

FORMAS CLÍNICAS DA HEPATITE B

1 Hepatite Aguda

1.1 Período de incubação

Compreende o tempo que decorre entre o contato com a fonte de infecção e o aparecimento dos sinais e sintomas. Varia de 30 a 180 dias, com média de aproximadamente 70 dias.

1.2 Período prodrômico ou pré-Ictérico

Nesse período que antecede o aparecimento da icterícia, os sintomas são inespecíficos, como: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia (ou constipação raramente), febre baixa, cefaléia, mal-estar, astenia e fadiga, aversão do paladar e/ou olfato, mialgia, fotofobia, dor em peso no hipocôndrio direito, colúria, hipocolia fecal. O quadro persiste entre três e dez dias.

1.3 Fase icterícia

Não ocorre na maioria dos casos. Em geral quando há o aparecimento da icterícia, ocorre a diminuição dos sintomas prodrômicos. O paciente apresenta hepatomegalia dolorosa e discreta, com ocasional esplenomegalia. A colestase está associada com icterícia acentuada. Ocorre hiperbilirrubinemia¹ intensa e progressiva, alterações das aminotransferases (AST e ALT), assim como aumento da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltransferase (Gama-GT)². Na fase inicial, o aumento das aminotransferases pode variar de 10 a 100 vezes (o limite superior da normalidade). Esse aumento pode preceder em até dez dias o aparecimento dos sintomas e atingir o pico máximo, aproximadamente, uma semana após o seu início. A dosagem de bilirrubinas apresenta-se com padrão de icterícia hepatocelular com aumento das bilirrubinas totais (BT), principalmente à custa da fração direta (BD).

Os níveis séricos das aminotransferases – AST³ ou TGO, e ALT⁴ ou TGP retornam ao normal, no prazo de poucas semanas (seis a nove), nas formas benignas, podendo, em alguns casos, permanecer alterados por períodos mais longos. Quando persistem, aumentados por período superior a seis meses, pode ser indicativo de evolução para forma crônica, quando for pelo vírus B, C ou D.

¹ Bilirrubinas – Pigmento amarelo-esverdeado, produto da degradação das hemoglobinas no fígado.

² Gamaglutamil transferase – Encontra-se no fígado, rins e pâncreas, estando especialmente aumentados na icterícia obstrutiva.

³ AST (TGO) – Enzima presente no fígado, coração e músculos.

⁴ ALT (TGP) – Enzima presente no fígado, coração e músculo, sendo a primeira a aparecer no plasma.

1.4 Fase de convalescença

É o período que se segue ao desaparecimento da icterícia, quando retorna progressivamente a sensação de bem-estar. A recuperação completa ocorre após algumas semanas, mas a fraqueza e o cansaço fácil podem persistir por vários meses.

2 Hepatite crônica

2.1 Hepatite crônica

É definida como uma reação inflamatória crônica do fígado que persiste sem melhora, por no mínimo seis meses. Do ponto de vista clínico, na maioria das vezes, é impossível caracterizar em que estágio o paciente se encontra. Para tanto, é necessária a realização de biópsia hepática e a devida classificação anatomopatológica.

2.2 Portador crônico assintomático

Considera-se portador assintomático do HBV a pessoa cujo soro é reagente para o HBsAg por um período que ultrapassa os seis meses. Esse paciente possui níveis de aminotransferases (transaminases) dentro dos valores normais, marcadores de replicação viral HBV – DNA, DNA polimerase e HBeAg negativos, anti-HBc IgM não reagente, histologia hepática normal ou com mínimas alterações e, ainda, HBsAg presente no tecido hepático. Em tais situações, a evolução tende a ser benigna, sem maiores conseqüências para a saúde do indivíduo. Contudo, esses indivíduos são capazes de transmitir hepatite e têm importância epidemiológica na perpetuação da endemia.

A cada ano, cerca de 1 a 2 % dos pacientes portadores do HBV eliminarão o HBsAg do soro, tornando-se anti-HBs reagentes, eliminando totalmente a infecção pelo HBV.

3 Hepatite fulminante ou insuficiência hepática aguda grave

São consideradas hepatites fulminantes todos os quadros de encefalopatias hepáticas que surgem dentro das primeiras oito semanas desde o início da icterícia. No caso, instala-se rápida e maciça necrose hepatocelular. Os pacientes exibem altos títulos de anticorpos anti-HBc IgM. O fato é essencial para o diagnóstico de hepatite aguda fulminante pelo HBV. Também se observam, nas hepatites fulminantes, alterações relacionadas aos fatores de coagulação, com surgimento de hemorragias, principalmente, no tubo digestivo.

A evolução de um paciente para hepatite fulminante, com conseqüente insuficiência hepática, se faz a partir do período ictérico, quando se acentuam os sintomas dispépticos e os vômitos, e também ocorre febre prolongada persistente. A icterícia se intensifica e a palpação do hipocôndrio direito revela diminuição do volume hepático, com regressão considerável

da hepatomegalia, devido à rápida necrose hepatocelular maciça. Os demais sintomas associados à encefalopatia hepática, tais como confusão mental, sonolência, período de excitabilidade e coma, aparecem rapidamente. A mortalidade é bastante alta, variando de 40 a 80% dos casos.

Os indivíduos que evoluem para óbito mostram necrose maciça dos hepatócitos, com grande redução do volume hepático.

CASO CONFIRMADO DE HEPATITE B

Todos os indivíduos com marcadores sorológicos reagentes e/ou de biologia molecular positivos para hepatite B, apresentando uma das situações abaixo:

- HBsAg – reagente
- HBeAg – reagente
- Anti-HBc IgM – reagente
- DNA do HBV – positivo (não é feito de rotina)
- DNA polimerase do HBV – positivo (não é feito de rotina)

CASO DESCARTADO DE HEPATITE B

- Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo (desde que amostras sejam coletadas e transportadas oportuna e adequadamente).
- Caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.
- Caso notificado como hepatite viral que não cumpre os critérios de caso suspeito.

CICATRIZ SOROLÓGICA DE HEPATITE B

- Indivíduos com marcadores sorológicos de infecção passada, devida a contato prévio com o vírus, porém curados no momento da investigação. Perfil sorológico: HBsAg não reagente, Anti-HBc reagente e Anti-HBs reagente.

Os comunicantes dos casos de cicatriz sorológica devem ser investigados, pois podem ter sido contaminados durante o curso da doença, no passado.

CASOS INCONCLUSOS DE HEPATITE B

São aqueles que atendem aos critérios de suspeito, dos quais não foram coletadas e/ou transportadas amostras oportunas ou adequadas, ou não foi possível a realização dos testes para os marcadores sorológicos específicos.

INVESTIGAÇÃO DE COMUNICANTES

Todos os comunicantes de casos confirmados de hepatite B deverão ser investigados, independente de apresentarem ou não sintomas.

Serão considerados comunicantes para fins de investigação epidemiológica todos os indivíduos que se ajustarem às seguintes situações em relação ao caso confirmado:

- parceiros sexuais;
- pessoa que compartilha seringas, agulhas e outros instrumentos contaminados (usuários de drogas);
- filhos de mãe HBsAg reagente;
- pessoas que residem no mesmo domicílio, sejam familiares ou não.

Deverá ser realizado exame clínico e laboratorial (marcadores sorológicos específicos de triagem para pesquisa do agente etiológico) para todos os comunicantes.

CASO 5

A paciente chamada A. C. J., 6 anos, compareceu ao ambulatório de especialidades da sua cidade, com queixa de dor abdominal discreta e cefaléia esporádica. Nega doenças anteriores, cirurgia, tratamento dentário, transfusão de sangue. A mãe negou aparecimento de icterícia, colúria, hipocolia fecal atual, ou anteriormente. Tem um irmão com diagnóstico de hepatite crônica pelo vírus B, em acompanhamento.

5.1) Você solicitaria marcadores para hepatite B nessa investigação? Se sim, quais e por quê?

Para a investigação do caso, foram realizados os seguintes exames:

Exame	Resultado
HBsAg	reagente
anti-HBc	reagente
ALT (TGP)	14U.I./L
AST (TGO)	15 U.I./L

55

2.2) Comente esses resultados. Deverá ser solicitado mais algum marcador?

Na seqüência, foram realizados os seguintes marcadores:

Exame	Resultado
anti-HBc IgM	não reagente
HBeAg	não reagente
anti-HBe	reagente

5.3) Comente esses resultados. Trata-se de fase aguda ou crônica da infecção?

5.4) Quais os modos de contaminação pelo vírus da hepatite B nas crianças?

5.5) Quais as formas de prevenção que deveriam ter sido tomadas?

56

5.6) Como você procederia à investigação desse caso?

Foram colhidas sorologias dos pais de A. C. J.:

Mãe: HBsAg reagente, anti-HBc reagente, anti-HBc IgM não reagente e HBeAg reagente;

Pai: HBsAg não reagente, anti-HBc reagente, anti-HBs reagente.

5.7) Como você interpreta esses resultados?

5.8) Seria possível ser evitada a transmissão do vírus da hepatite B para essas duas crianças?

5.9) Dos casos analisados, quais deverão ser notificados no Sinan? Por quê?

Sistematizar

- Transmissão vertical e horizontal
- Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite B
- Vacina contra hepatite B
- Imunoglobulina humana anti-hepatite B

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

57

5.1) É extremamente importante buscar entre os comunicantes de portadores do HBV a presença de outros casos de hepatite ou de suscetíveis. Apesar das queixas da criança serem inespecíficas a mesma é comunicante domiciliar de outra criança com Hepatite B crônica. Deveriam ser solicitados marcadores sorológicos para hepatite B (HBsAg e Anti-HBc).

5.2) Na investigação dos comunicantes de portador do HBV, a seqüência de solicitação dos marcadores foi correta. Com esses exames iniciais, apenas pode se dizer que a criança é portadora do vírus e já desenvolveu o anticorpo anti-HBc, que detecta todas as classes de anticorpos (IgM e IgG). O marcador subsequente que deverá ser pedido será o anti-HBc IgM, que identifica a fase aguda da doença. Também poderão ser solicitados os marcadores de replicação viral HBeAg e Anti-HBe para o acompanhamento clínico.

As aminotransferases dentro dos valores normais indicam ausência ou pouca atividade inflamatória no parênquima hepático.

5.3) Os resultados do HBeAg não reagente e do anti-HBe reagente indicam um processo com baixa replicação viral. O anti-HBc IgM não reagente, com HBsAg e anti-HBc reagente, caracteriza a fase crônica da infecção.

HBeAg (antígeno “e” do vírus da hepatite B)

- Indicativo de alta replicação viral
- Aparece na fase aguda após o HBsAg
- Pode permanecer por até dez semanas na fase aguda

Anti-HBe (anticorpo contra o antígeno “e” do vírus da hepatite B)

- Marcador de bom prognóstico nas hepatites agudas
- Aparece nos casos de soroconversão do HBeAg

5.4) As formas de transmissão do HBV são através da exposição a fluidos corpóreos e sangue, relações sexuais, exposição a sangue ou derivados, transplante de órgãos ou tecidos, seringas compartilhadas por usuários de drogas endovenosas, por lesões de pele, por picadas de agulha ou através de outras exposições de origem desconhecida.

58

No início da vida, pode acontecer a transmissão perinatal, sendo que a transmissão mãe-filho (transmissão vertical) pode ocorrer durante o parto ou, mais raramente, por transmissão transplacentária.

Pode também se dar por contato familiar continuado com mãe HBsAg reagente, ou de outros portadores domiciliares, adquirida nos anos seguintes ao nascimento, caso a transmissão perinatal não tenha ocorrido. Nesse caso específico pode ter havido a transmissão vertical ou horizontal precoce.

Os recém-nascidos de mães HBsAg e HBeAg reagentes que adquiriram a infecção intra-útero ou no período perinatal geralmente não apresentam sintomatologia clínica e evoluem com infecção crônica entre 85% a 95%. Em médio prazo, há desenvolvimento de complicações em cerca de 40% dos infectados. Crianças de 1 a 5 anos já desenvolvem sintomatologia clínica em 5 a 15% dos casos e maiores de 5 anos já têm evolução semelhante aos adultos, com sintomatologia clínica em cerca de 20%. A probabilidade de tornar-se portador crônico decai com a idade.

5.5) Para a prevenção da transmissão vertical, no caso de RN de mãe HBsAg positiva, é fundamental a administração precoce da vacina contra hepatite B e da imunoglobulina humana anti-hepatite B, preferentemente nas primeiras 12 horas, bem como da vacina contra

hepatite B. A vacina deve ser utilizada mesmo que a imunoglobulina não esteja disponível. Devido à dificuldade de realização de sorologia para hepatite B, durante o pré-natal, neste momento, recomenda-se a vacinação universal dos RN, nas primeiras 12 horas de vida.

5.6) Devido ao exposto anteriormente, pela grande chance de adquirir a infecção e apresentar formas assintomáticas e/ou anictéricas da doença, é fundamental a investigação dos comunicantes domiciliares. Com o objetivo de proceder à investigação desse caso, serão, inicialmente, realizadas algumas conceituações. Como estas são de caráter universal, em um primeiro momento, falar-se-á da hepatite B.

NOTIFICAÇÃO

É o ato de comunicar ao sistema todos os casos encontrados de hepatite B, suspeitos ou confirmados. Por se tratar de doença de notificação compulsória, todos os profissionais de saúde deverão notificá-la. Depois de realizar as investigações clínica, laboratorial e epidemiológica, o caso será confirmado, ou descartado, pelo sistema de vigilância epidemiológica.

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação epidemiológica consiste na obtenção detalhada de dados, em casos individuais, para análise e interpretação das características da doença e, em termos coletivos, para o acompanhamento de sua tendência.

Para a vigilância das hepatites B é necessária a confirmação da etiologia com a realização dos marcadores sorológicos de triagem: HBsAg e anti-HBc.

Na presença de um ou mais marcadores reagentes, deve-se prosseguir com o algoritmo de investigação laboratorial da hepatite B.

Deverá ser preenchida ficha de investigação epidemiológica própria do Sinan, de todos os casos suspeitos, com marcador sorológico reagente ou casos confirmados para hepatite B, e ser iniciada a entrada de dados no Sinan. Os comunicantes dos casos confirmados devem ser investigados, visando à interrupção da cadeia epidemiológica. A investigação deverá, sempre que possível, fornecer os dados complementares para esclarecer a fonte e o mecanismo de transmissão do agente etiológico.

No caso específico dessa criança, pelo fato de ser comunicante de irmão portador de hepatite B, sua investigação já levou em conta este fator de exposição, relevante para a solicitação de seus exames e dos outros comunicantes.

5.7) A mãe é portadora do vírus já na fase crônica, por apresentar o anti-HBc IgM não reagente; ainda apresenta replicação viral pela presença do HBeAg. O pai é indivíduo imune, por infecção passada, provavelmente assintomática, à medida que não há referência à sintomatologia e possui os dois anticorpos reagentes.

5.8) Sim, caso tivesse sido aplicada a vacina e a imunoglobulina anti-hepatite B, nas primeiras 12 horas de vida.

5.9) Todos os casos deveriam dar entrada no Sinan, pois todos têm marcadores reagentes.

Observação:

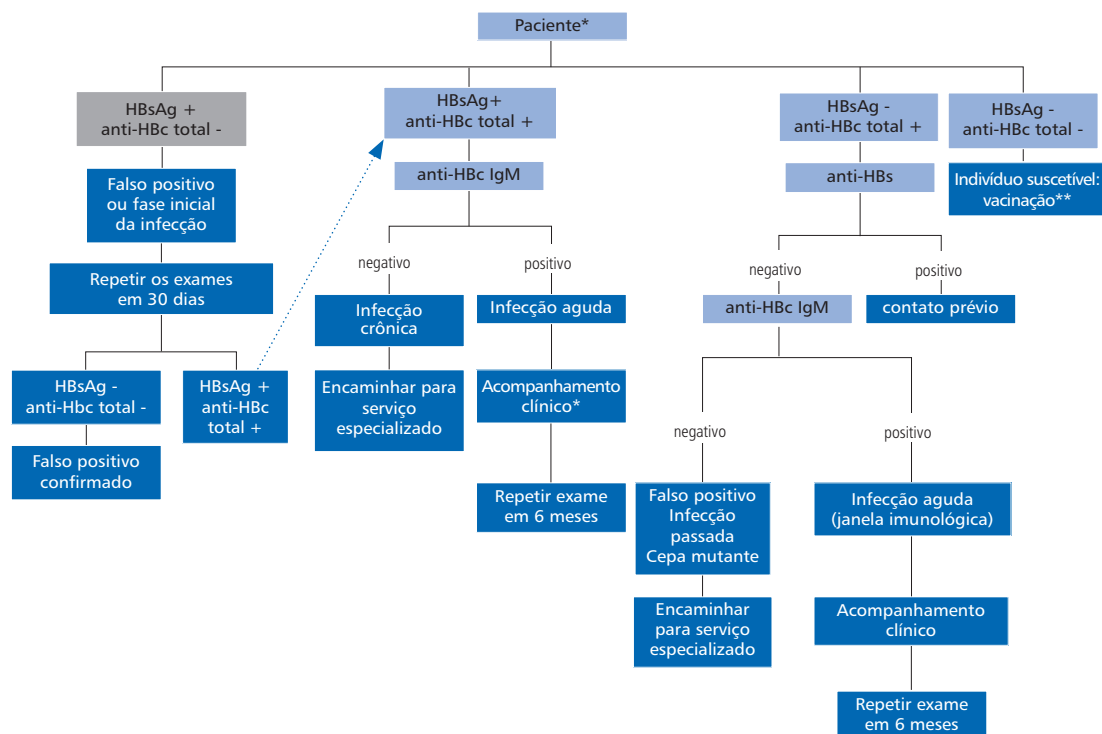
Os comunicantes dos pacientes que apresentam imunidade por doença prévia, exceto por vacinação contra hepatite B, deverão ser investigados. Isto se justifica pelo fato da possibilidade de encontro de outros casos de hepatite entre os comunicantes, devido à grande porcentagem de casos assintomáticos pelo HBV e pelo desconhecimento de quando o caso índice deixou de ser portador e passou a ser imune.

60

Deverá ser preenchida ficha de investigação epidemiológica para cada um dos comunicantes com sorologia positiva para hepatite, que passam a ser considerados novos casos.

Os comunicantes destes últimos também devem ser investigados.

FLUXOGRAMA DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DA HEPATITE B



*O acompanhamento clínico de pacientes com hepatite aguda, independente dos resultados de exames laboratoriais estarem ou não disponíveis, deve compreender consultas médicas quinzenais no primeiro mês e consultas mensais até a resolução do quadro – estes intervalos podem e devem ser reduzidos caso o profissional julgue necessário um acompanhamento mais intenso em função das alterações clínicas e laboratoriais. Do ponto de vista laboratorial, deve-se dosar aminotransferases, bilirrubinas, albumina e tempo de protrombina a cada consulta médica. Em todas as visitas deve-se checar a presença de critérios de gravidade. Caso presente algum critério de gravidade, encaminhar com urgência para Nível III (Centro de referência). Os aspectos clínicos que indicam gravidade são: vômitos repetidos, febre prolongada, hálito hepático, hemorragias espontâneas e sinais de encefalopatia hepática (sonolência e/ou agitação psicomotora, asterixe – “flapping”, torpor e coma). Laboratorialmente pode-se avaliar a gravidade pela queda do tempo de protrombina (TP > 4 segundos em relação ao controle ou INR > 1.5, que não responde ao uso de vitamina K por via parenteral). De modo geral, o quadro clínico de uma hepatite B benigna se resolve em um período inferior a 3 meses. Pacientes que persistem com evidências de replicação viral após o terceiro mês tem maior probabilidade de desenvolverem formas crônicas de hepatite B e devem ser encaminhados ao serviço de referência.

**As indicações de vacinação contra hepatite B deverão contemplar as normas do Programa Nacional de Imunizações, contidas na seção sobre imunizações deste Manual.

VACINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE B CONTRA A HEPATITE B

1 Considerações Gerais

A vacina contra hepatite B está disponível nas salas de vacinação do SUS para faixas etárias específicas e para situações de maior vulnerabilidade, conforme descrito seguir.

1a Faixas etárias específicas

- Menores de um ano de idade, a partir do nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas após o parto;
- Crianças e adolescentes entre um e 19 anos de idade.

Em recém-nascidos, a primeira dose da vacina deve ser aplicada logo após o nascimento, nas primeiras 12 horas de vida, para evitar a transmissão vertical. Caso não tenha sido possível, iniciar o esquema, o mais precocemente possível, na unidade neonatal ou na primeira visita ao Posto de Saúde. A vacina contra hepatite B pode ser administrada em qualquer idade e simultaneamente com outras vacinas do calendário básico.

1b Para todas as faixas etárias

A vacina contra a hepatite B está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), conforme Manual do CRIE, 3ª edição, do MS, 2006, para as seguintes casos:

- vítimas de abuso sexual;
- vítimas de acidentes com material biológico positivo ou fortemente suspeito de infecção por VHB;
- comunicantes sexuais de portadores de HBV;
- profissionais de saúde;
- hepatopatias crônicas e portadores de hepatite C;
- doadores de sangue;
- transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;
- nefropatias crônicas/dialisados/síndrome nefrótica;
- convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras de HBV;
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- fibrose cística (mucoviscidose);
- doença de depósito;
- imunodeprimidos;

- populações indígenas;
- usuários de drogas injetáveis e inaláveis;
- pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos,
- instituições de menores, forças armadas, etc;
- carcereiros de delegacias e penitenciárias;
- homens que fazem sexo com homens;
- profissionais do sexo;
- coletadores de lixo hospitalar e domiciliar;
- bombeiros, policiais militares, policiais civis e policiais rodoviários;
- profissionais envolvidos em atividade de resgate.

2 Composição e apresentação

As vacinas contra a hepatite B são constituídas por produtos que contêm o antígeno de superfície do HBsAg purificado, obtido por engenharia genética. Encontram-se em apresentações para uso em adultos e, de acordo com o fabricante, também para uso pediátrico. As dosagens (em microgramas) e volumes (ml) são variáveis, devendo-se seguir as orientações da bula do produto e as normas estabelecidas pelo Programa Nacional de Imunizações para cada situação específica.

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) é obtida de plasma de doadores selecionados, submetidos recentemente à imunização ativa contra a hepatite B, com altos títulos de anticorpos específicos (anti-HBsAg).

3 Idade de aplicação

Qualquer idade, de preferência nas primeiras 12 horas de vida.

4 Via de administração

As vacinas contra hepatite B devem ser administradas por via intramuscular, na região deltóide, ou, em crianças pequenas, no vasto lateral da coxa. Não devem ser aplicadas na região glútea, pois a adoção desse procedimento se associa com menor imunogenicidade, pelo menos em adultos. A IGHAHB deve ser aplicada por via intramuscular, inclusive na região glútea. Quando administrada simultaneamente com a vacina contra hepatite B, a aplicação deve ser feita em local diferente.

5 Indicações

• Profilaxia pós-exposição

A profilaxia pós-exposição pode ser feita com a aplicação de vacina, de imunoglobulina humana anti-hepatite B ou de ambas, conforme a situação apresentada (ver quadro 4).

A imunoglobulina humana anti-hepatite B é obtida do plasma de doadores hiperimunizados, que sabidamente contém altos títulos de anti-HBs e são negativo para anti-HIV e anti-HCV. O processo usado para preparar essa imunoglobulina inativa ou elimina o HIV e o HCV. A gamaglobulina padrão não é eficaz para a profilaxia pós-exposição ao vírus da hepatite B, porque os títulos de anticorpos são muito baixos.

- **Prevenção da infecção perinatal pelo vírus da hepatite B**

A vacinação contra a hepatite B, nas primeiras 12 horas após o nascimento, é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B. Assim deve-se proceder à vacinação sistemática e universal de todos os recém-nascidos, independente de realização prévia de teste sorológico na mãe. A precocidade da aplicação da vacina é essencial para evitar a transmissão vertical. É necessário completar o esquema vacinal com a aplicação de mais duas doses.

O uso da gamaglobulina hiperimune contra a hepatite B é medida adicional na profilaxia, em recém-nascidos filhos de mães HBsAg reagentes, devendo ser aplicada, de preferência, nas primeiras 12 horas e no máximo até o sétimo dia após o nascimento, na dose de 0,5ml, IM. A primeira dose de vacina deve ser administrada simultaneamente com a imunoglobulina humana anti-hepatite B, mas em locais diferentes do corpo.

- **Parceiros sexuais de pessoas com infecção aguda pelo vírus da hepatite B**

Se não imunizados, deverão receber uma dose de imunoglobulina humana anti-hepatite B (0,06ml/kg) e uma dose de vacina, o mais precocemente possível e no máximo até 14 dias depois da exposição, completando depois o esquema de vacinação preconizado.

Quadro 4. Conduta na exposição ao HBV

Tipo de exposição	Imunoprofilaxia
Exposição percutânea ou permucosa, ao sangue, para profissional que atua na área da Saúde (inclusive da área da limpeza, terceirizado)	Vacina, ou vacina mais imunoglobulina, ou imunoglobulina, ou nada (ver quadro 5 de recomendações)
Contato domiciliar e sexual de pessoa HBsAg positiva	Vacina (fazer a investigação clínica e triagem sorológica do comunicante)
Perinatal	Vacina e imunoglobulina, de preferência nas primeiras 12 horas
Parceiro sexual de paciente com infecção aguda	Vacina e imunoglobulina (sendo a imunoglobulina até 14 dias após a exposição)
Vítima de estupro	Vacina e imunoglobulina (sendo a imunoglobulina até 14 dias após a exposição)

Fonte: adaptado de Pickering (2000).

Recomenda-se que as pessoas infectadas pelo HBV sejam vacinadas contra o vírus da hepatite A.

Quadro 5. Recomendações para profilaxia de hepatite B, após exposição ocupacional a material biológico*

Situações vacinal e sorológica do profissional de saúde exposto	Paciente-fonte		
	HBsAg positivo	HBsAg negativo	HBsAg desconhecido ou não testado
Não Vacinado	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação**
Com vacinação incompleta	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação**
Previamente vacinado Com resposta vacinal conhecida e adequada (≥10mUI/ml)	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
Sem resposta vacinal após a 1ª série (3 doses)	IGHAHB + 1ª dose da vacina contra hepatite B da nova série de 3 doses	Iniciar nova série de vacina (3 doses)	Iniciar nova série de vacina (3 doses)**
Sem resposta vacinal após 2ª série (6 doses)	IGHAHB (2x)***	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x)***
Resposta vacinal desconhecida	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:
	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica
	Se resposta vacinal inadequada: IGHAB + 1ª dose da vacina contra hepatite B	Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação	Se resposta vacinal inadequada: fazer segunda série de vacinação**

Fonte: Brasil (2004d).

*Os Profissionais que já tiveram hepatite B estão imunes à reinfecção e não necessitam de profilaxia pós-exposição. Tanto a vacina, quanto a imunoglobulina humana anti-hepatite B devem ser aplicadas dentro do período de sete dias após o acidente, mas, idealmente, nas primeiras 24 horas após o acidente.

**O uso associado de imunoglobulina humana anti-hepatite B hiperimune está indicado se o paciente-fonte tiver alto risco para infecção pelo HBV como: usuários de drogas injetáveis, pacientes em programas de diálise, contatos domiciliares e sexuais de portadores de HBsAg positivo, homens que fazem sexo com homens, heterossexuais com vários parceiros e relações sexuais desprotegidas, história prévia de doenças sexualmente transmissíveis, pacientes provenientes de áreas geográficas de alta endemicidade para hepatite B, pacientes provenientes de prisões e de instituições de atendimento a pacientes com deficiência mental.

***IGHAHB (2x) = duas doses de imunoglobulina humana anti-hepatite B hiperimune para hepatite B com intervalo de 1 mês entre as doses. Esta opção deve ser indicada para aqueles que já fizeram duas séries de três doses da vacina mas não apresentaram resposta vacinal ou apresentem alergia grave à vacina.

Obs.: Na impossibilidade de saber o resultado do teste de imediato, iniciar a profilaxia como se paciente apresentasse resposta vacinal inadequada.

6 Esquema

6.1 Vacina contra a hepatite B

O esquema habitual consiste em três doses (0, 1 e 6 meses). Em crianças, o ideal é iniciá-lo imediatamente após o parto, em dose adequada, para evitar a transmissão vertical quando a mãe for HBsAg/HBeAg-positiva. A dose indicada para adultos, pacientes que se submetem à diálise e a imunocomprometidos, é maior. Consultar a bula do fabricante para orientação, pois as doses são diferentes, de acordo com cada produto.

A vacina recombinante contra hepatite B, produzida pelo Instituto Butantã, teve alteração do processo de fabricação conforme Resolução n.º 144, de 3 de maio de 2004, publicada no Diário Oficial da União-Seção 1, no dia 5 de maio de 2004 (BRASIL, 2004e).

A informação contida na nova bula descreve a dose a ser aplicada, a seguir:

- de 0 a 19 anos de idade, uma dose de 0,5ml de suspensão;
- de 20 a 30 anos de idade, uma dose de 1,0ml de suspensão.

A vacina recombinante contra hepatite B produzida pelo laboratório L.G.Chemical deve ser utilizada na seguinte dose:

- a partir dos 30 anos de idade, dose de 1,0ml de suspensão.

O uso da vacina do Laboratório L.G Chemical, além dos grupos prioritários, com mais de 30 anos, também é indicado para pacientes imunocomprometidos, hemodializados, portadores de doenças hematológicas, politransfundidos, crianças e adultos portadores do vírus HIV e transplantados.

Quando ocorrer atraso na aplicação, completar as três doses, não havendo necessidade de recomençar o esquema. O intervalo mínimo entre a primeira e a segunda doses é de um mês; entre a segunda e a terceira doses é de dois meses. O aumento de intervalo entre a segunda e a terceira doses aumenta o título final de anticorpos.

Em pessoas imunocompetentes, não há necessidade de reforços, além das três doses. No caso das crianças prematuras com peso de nascimento igual ou inferior a 2.000g, ou idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas, recomenda-se o esquema 0,1,2 e 6 meses. Os pacientes que se submetem à diálise e outros pacientes imunodeprimidos podem necessitar, além de doses maiores, de maior número de doses para obter proteção adequada. Entretanto, não há dados que permitam, por enquanto, dar recomendações exatas e específicas para imunização dessas pessoas. Deve-se seguir a orientação do fabricante quanto às doses a serem aplicadas nesses casos. Recomenda-se, ainda, nessas situações, a pesquisa, no sangue, de anticorpos contra o HBsAg (Anti-HBsAg), um a dois meses após a terceira dose e, posteriormente, todos os anos. Os pacientes que tiverem no soro anticorpos anti-HBsAg em concentração inferior a 10mU.I./mL devem ser revacinados com três doses.

6.2 IGHAHB

Em adulto, utiliza-se dose única de 0,06ml/kg por via IM. Em RN utiliza-se a dose de 0,5ml por via IM. A aplicação deverá ser feita em local diferente da usada para a vacina contra hepatite B.

CASO 6

No dia 18/05, D.N.S., 18 anos, amazonense, sexo masculino, solteiro, residente em Florinha, localizada na Amazônia Ocidental, foi à unidade básica de saúde, onde informou que: há três dias, havia iniciado quadro clínico com astenia, dor abdominal, febre baixa, náuseas e vômitos, seguidos de colúria e icterícia.

Na investigação clínica declara ter recebido duas doses da vacina contra o vírus da hepatite B, ser heterossexual, ter vida sexualmente ativa, com uso constante de preservativos. Nega uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea e tatuagem. Relata vários casos de hepatite na família, inclusive com óbito, causado por um quadro de insuficiência hepática aguda e outro por cirrose.

Para início da investigação, foram solicitados os exames com os seguintes resultados:

EXAMES	RESULTADOS
Anti-HAV IgM	Não Reagente
Anti-HBs	Não Reagente
AST (TGO)	500
ALT (TGP)	600

69

6.1) Com esses resultados podemos inferir o quê?

6.2) Que marcadores sorológicos poderíamos solicitar para conduzir o caso? Por quê?

Seis dias após o início do quadro, o paciente apresentou piora clínica, com aumento da icterícia, sonolência e torpor. Procurou o pronto-socorro, sendo hospitalizado. Como houve piora do quadro neurológico, ele foi encaminhado para UTI, onde evoluiu para coma e insuficiência hepática, apesar de todo suporte terapêutico recebido. Apresentava os seguintes resultados de exames.

Exames	Resultados	Exames	Resultados
HBsAg	Reagente	Anti-HCV	Não reagente
Anti-HBc	Reagente	AST (TGO)	2.500
Anti-HBc IgM	Não reagente	ALT (TGP)	3.800
Anti-Delta Total	Reagente (IgM)		

6.3) Frente a esses resultados, qual seria o diagnóstico etiológico desse paciente?

70

6.4) Qual o tipo de infecção desse caso? E o que o distingue e caracteriza sorologicamente?

6.5) Como o caso deve ser notificado no Sinan?

6.6) Como proceder à investigação?

A vigilância epidemiológica investigou o caso, com busca ativa dos comunicantes domiciliares de DNS, detectando-se que o pai era vacinado e tinha anti-HBs reagente e antiHbC total não reagente, a mãe tinha cicatriz sorológica de infecção passada (antiHbC total e antiHBs reagente) e o D.N.S. tinha registro de duas doses de vacina, após 2 anos de idade. Também foi constatado em dois irmãos o seguinte perfil sorológico:

Irmão 1		Irmão 2	
Exames	Resultados	Exames	Resultados
HBsAg	Reagente	HBsAg	Não reagente
Anti-HBc	Reagente	Anti-HBc	Não reagente
Anti-HBc IgM	Não reagente	Anti-HBs	Não reagente
Anti-Delta total	Reagente com altos títulos		

6.7) Do ponto de vista epidemiológico, o que significa essa situação? Qual a importância da busca ativa dos comunicantes?

71

6.8) A partir do resultado dos exames dos comunicantes, que condutas devem ser adotadas?

Sistematizar

- Características do HDV
- Replicação viral
- Superinfecção pelo HDV
- Formas de transmissão do HDV
- Diagnóstico sorológico do HDV na superinfecção
- Medidas de controle do HDV
- A importância da busca ativa
- Importância do portador assintomático como fonte de infecção

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

6.1) A característica clínica e laboratorial (alteração de transaminases) sugere um quadro de hepatite aguda, em um indivíduo com antecedentes de duas doses da vacina contra o HBV e que não apresenta resposta imune (AntiHBs). A alteração de transaminases caracteriza um quadro de agressão hepática, como o anti-HAV IgM, é não reagente, descarta a etiologia pelo vírus A.

6.2) Os marcadores são: HBsAg, anti-HBc e anti-HCV.

Como o marcador anti-HAV IgM e o antiHBs foram não reagentes, a causa mais provável desse quadro de agressão hepática por vírus seria o HBV, que apresenta um percentual maior de quadro sintomático em relação ao HCV, além do paciente proceder de área com alta prevalência para o HBV. Outro dado importante é o relato de vários casos de hepatite na família, inclusive com óbito, devido à hepatite fulminante, provavelmente pelo HBV. Observação: nas regiões onde o HDV é endêmico (Amazônia Legal, que compreende os estados do Acre, Amazonas, Roraima Rondônia e parte do Pará,), o marcador para o HDV é feito automaticamente, quando ocorre positividade para o HBV (HBsAg).

72

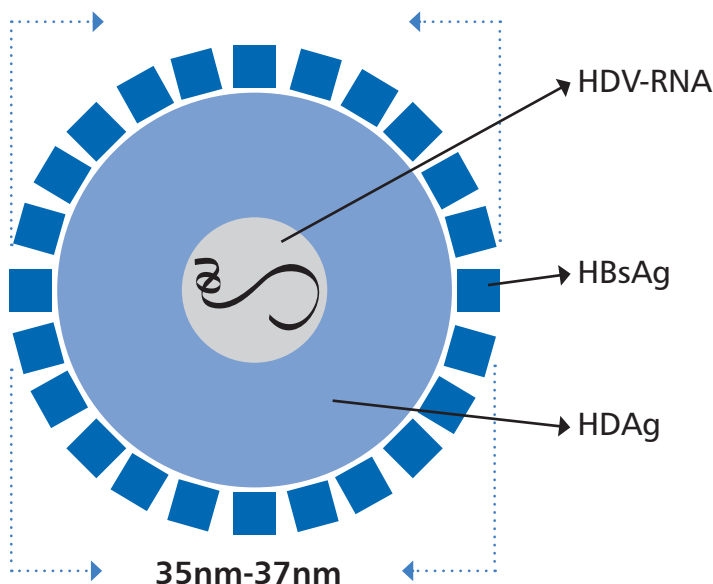
6.3) O paciente apresenta marcador de infecção crônica para o HBV (HBsAg e anti-HBc reagente, com anti-HBc IgM não reagente), tendo sido infectado pelo vírus Delta. Lembrar que o HDV necessita do HBV para que haja a contaminação e replicação.

VÍRUS DA HEPATITE DELTA

O vírus da hepatite D ou Delta (HDV), descoberto em 1977, por Rizzetto e colaboradores, é reconhecido como o mais patogênico e infeccioso entre os vírus hepatotrópicos. Ele possui notável poder de dominância e supressão sobre outros agentes virais, observando-se, por exemplo, o seu efeito dominante na co-infecção com o HBV e na tripla infecção com o HBV + HCV. O HDV tem composição híbrida e defectiva, apresentando-se biologicamente como o único agente satélite e subviral humano, que depende, exclusivamente, da “função ajuda” provida pelo DNA do vírus da hepatite B e de seu respectivo envelope de proteínas, o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), para completar o seu ciclo biológico.

Dessa forma, a replicação, transmissão, infectividade, penetração e replicação dos hepatócitos do vírus D depende do vírus B. Essa partícula reveste-se externamente pelo HBsAg, e, no interior do vírion, encontra-se o antígeno da hepatite D (HDAg) e o genoma circular constituído de ácido ribonucléico (HDV-RNA) (Figura 2).

Figura 2. Representação esquemática da partícula do HDV, com envoltório do VHB (HBsAg)

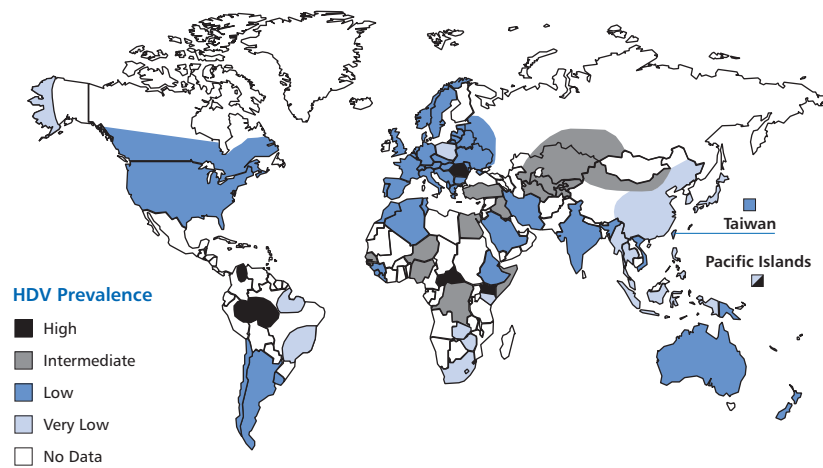


Em áreas endêmicas, a infecção pelo HDV é responsável por formas graves de hepatite, determinando hepatite fulminante, assim como o agravamento das lesões de hepatite crônica, além de potencializar uma rápida progressão para cirrose hepática, fatos esses comumente observados na Amazônia ocidental brasileira (Acre, Amazonas, parte do Pará, Roraima e Rondônia), que apresenta uma das maiores incidências desse agente, no mundo (o HDV), é responsável por surtos epidêmicos íctero-hemorrágicos e também pela alta prevalência de hepatopatias crônicas e hepatocarcinomas entre portadores.

Acredita-se que a Amazônia ofereça condições ambientais, sociais, culturais e aspectos genéticos da população que contribuam para a circulação viral do HDV. Em estudo recente, no Estado do Acre, a prevalência encontrada de anti-Delta foi de 1,3% (VIANA, 2005).

Nas regiões Sudeste, Nordeste e na Amazônia Oriental, a infecção está ausente. Estima-se que 18 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo vírus Delta entre os 350 milhões de portadores crônicos do HBV, no mundo.

Mapa 4. Distribuição Geográfica da Infecção pela Hepatite Delta



Fonte: CDC

6.4) Superinfecção pelo vírus da hepatite Delta. Onde há reatividade do anti-HDV em indivíduos com: HBsAg e AntiHBc reagente e AntiHBc-IgM não reagente.

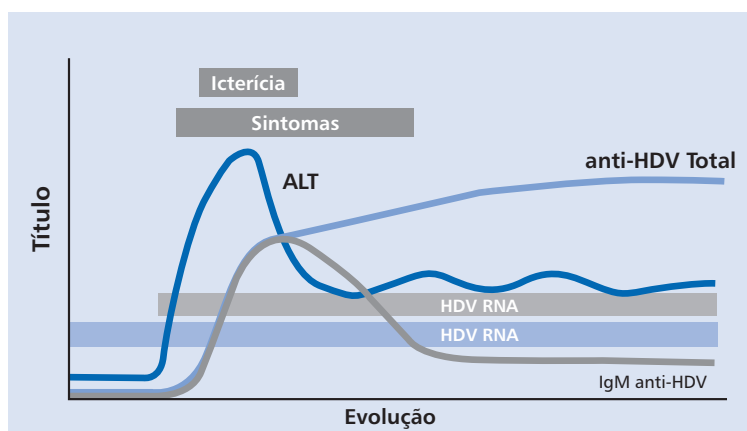
74

Superinfecção: Infecção pelo vírus delta em um portador crônico do HBV

Na superinfecção pelo HDV em portadores do HBsAg sintomáticos ou assintomáticos, com sinais ou sem sinais sorológicos de replicação do HBV, o prognóstico revela-se mais grave. Entre os portadores do HBsAg, o HDV encontra nos hepatócitos antigenemia pré-existente do HBV, condição ideal para que o vírus D inicie replicação intensa e, em consequência, produza grave dano hepático. Independentemente da gravidade da superinfecção pelo HDV, não há diferenças clínicas e bioquímicas distintas da hepatite aguda pela co-infecção HBV+HDV.

Contudo, o prognóstico revela-se bem diferente. Na superinfecção, o índice de cronicidade para o HDV torna-se significativamente maior (79,9%) do que na co-infecção (3%), ou na clássica hepatite B (5 a 10%). Em adultos, portadores do HBsAg e infectados pelo HDV, o período de progressão para a cronicidade varia de dois a seis anos, enquanto que em crianças a evolução para a cronicidade ocorre mais rapidamente. Nos pacientes com doença hepática crônica pelo HBV pré-existente, a superinfecção pelo HDV agrava os quadros clínicos, bioquímicos e histológicos.

Gráfico 4. HBV-HDV Superinfecção



6.5) Considera-se caso novo todos os casos que apresentarem reatividade para os marcadores da hepatite delta, portanto devem ser notificados. Classificação final: laboratorial. Forma Clínica: hepatite fulminante. Classificação etiológica: vírus da hepatite B e Delta. Provável fonte de infecção: domiciliar.

75

6.6) Passos a serem seguidos:

- notificação;
- busca ativa dos comunicantes, com o objetivo de encontrar indivíduos portadores ou suscetíveis ao HBV e Delta;
- investigar possível fonte de infecção (sexual? parenteral? domiciliar? vertical?);
- proceder à vacinação dos suscetíveis;
- educação em saúde.

6.7) O resultado da busca ativa detectou nos comunicantes domiciliares um portador crônico do HBV e Delta (irmão 1) e um suscetível (irmão 2).

É importante buscar os portadores assintomáticos, pois atuam como provável fonte de infecção no ambiente domiciliar, como também buscar os suscetíveis que deverão ser vacinados contra o HBV. É importante também a orientação quanto às formas de transmissão e de prevenção da infecção pelo HBV e HDV.

MODOS DE TRANSMISSÃO DA HEPATITE DELTA

A transmissão do HDV ocorre principalmente por via parenteral e apresenta os mesmos mecanismos de transmissão do HBV. Contudo, em determinadas áreas do norte da América do Sul, a exemplo da Amazônia brasileira e venezuelana, a transmissão do HDV poderia ocorrer por exposição inaparente, principalmente relacionada com pequenas lesões na pele por picadas de insetos ou através das mucosas. A transmissão perinatal depende da infectividade do HBV, ocorrendo em mães portadoras do HBV com sinais sorológicos de replicação viral, por exemplo, HBeAg positivas.

A prevalência do HBV e HDV, entre familiares de portadores de ambos os vírus, sugere que os familiares constituem reservatórios para a transmissão da infecção e que os irmãos são de grande importância para a circulação do HBV e HDV, adquirindo a transmissão de caráter horizontal e familiar. Estudos de biologia molecular, com seqüência única do HDV-RNA e predominância do genótipo I, indicam que a transmissão do HDV, entre familiares, ocorre através de contato pessoal e, possivelmente, através do compartilhamento de materiais de uso pessoal.

Grupos portadores do HBsAg com maior risco de exposição a superinfecção aguda pelo HDV

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Usuários de drogas injetáveis, inaláveis e <i>crack</i> • Prisioneiros • Hemofílicos • Pacientes hemodializados • Pacientes institucionalizados • Homens que fazem sexo com homens | <ul style="list-style-type: none"> • Residentes em áreas endêmicas • Comunicantes familiares • Neonatos • Profissionais do sexo • Profissionais de saúde |
|---|---|

6.8) A notificação do irmão 1, reagente para o HBV e Delta, é importante, pois o comunicante tornou-se caso, sendo, portanto, um caso novo. A vacinação dos suscetíveis (completar esquema iniciado) e a orientação sobre os modos de transmissão desses vírus se fazem necessárias, para se evitar novas contaminações, pois a presença de um portador na família aumenta em dez vezes o risco de contaminação intradomiciliar.

CASO 7

O paciente A.F.L., 25 anos, sexo masculino, solteiro, procurou unidade básica de saúde de seu município, apresentando: náuseas, astenia, dor abdominal, colúria e icterícia. Durante a investigação declarou não ser vacinado contra o HBV, ser heterossexual, múltiplas parceiras com uso intermitente de preservativo, sendo que sua última relação sexual sem proteção ocorreu há mais ou menos três meses, em viagem de turismo na Amazônia Ocidental. Nega uso de drogas, casos de hepatite na família, transfusão sangüínea.

Como não apresentava antecedente epidemiológico para infecção pelo HAV, foram solicitados alguns exames com o seguinte resultado:

Exames	Resultados
HBsAg	Reagente
Anti-HBc	Reagente
Anti-HCV	Não Reagente
AST (TGO)	3.000 U.I./L
ALT (TGP)	3.500 U.I./L

77

Seguindo o algoritmo do laboratório, foi realizado o anti-HBc IgM e o anti-Delta total, com resultado reagente.

7.1) Qual é a etiologia? E o tipo de infecção?

7.2) O que caracteriza essa forma de infecção?

7.3) Do ponto de vista epidemiológico, qual a conduta a ser seguida?

O contato sexual do paciente foi investigado, cujo resultado sorológico foi:

Exames	Resultados
HBsAg	Reagente
Anti-HBc	Reagente
Anti-HBc IgM	Não Reagente
Anti-DeltaTotal	Reagente

7.4) Como interpretar esse resultado?

78

7.5) Qual a importância de se buscar a fonte de infecção?

7.6) Como preencher o campo de conclusão do caso da Ficha de Investigação do Sinan?

Sistematizar

- A importância do portador assintomático na cadeia de transmissão
- Marcador de Coinfecção
- A importância da busca ativa
- A importância de se identificar a fonte de infecção
- Os grupos mais vulneráveis para o vírus da hepatite Delta

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

7.1) A reatividade para os marcadores do HBV (HBsAg e anti-HBc), incluindo o anti-Hbc-IgM, e para o anti-HD total, sugere caso agudo de hepatite B e Delta. Forma clínica: hepatite aguda pelo HBV e Delta, e, por terem ocorrido simultaneamente, caracteriza co-infecção.

CO-INFECÇÃO: infecção simultânea pelo HBV e Delta, em indivíduo suscetível

Considerando os diversos mecanismos de infecção do HDV, os aspectos clínicos e evolutivos da infecção por este vírus divergem de outros vírus hepatotrópicos. Na infecção simultânea pelo HBV+ HDV (co-infecção aguda), o HDV provoca interferência viral e inibe a síntese do HBV. Na co-infecção, geralmente, se observa um curso clínico bifásico, com dois picos séricos de aminotransferase, com padrão recidivante e relaciona-se à expressão seqüencial dos vírus B e D.

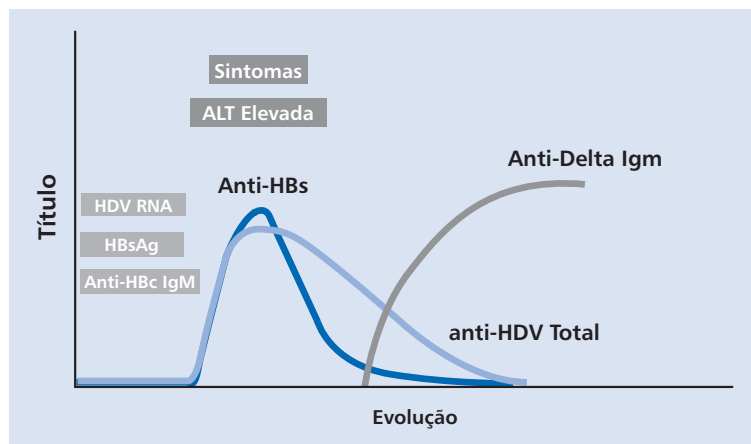
7.2) Reatividade para os marcadores de infecção aguda do HBV (Anti-HBc IgM) e para o HDV (Anti-HDV total). No curso da co-infecção aguda HBV+HDV, o perfil sorológico sugere infecção aguda pelo HBV, identificando-se a fração anti-HBc IgM, sem a expressão da antigenemia D. A expressão dos marcadores sorológicos do HDV dar-se-á de quatro a oito semanas após a exposição, com aparecimento inicial do HDV-RNA, seguido do aparecimento do HDAg e, posteriormente, da fração anti-HD IgM. A expressão inicial do HBV provoca um pico maior da alaninaminotransferase (ALT), ocorrendo o segundo pico da ALT na expressão do HDV.

Formas	Marcadores de co-infecção pelo HDV				
	HBsAg	AntiHBc	AntiHBc IgM	Anti HDV Total	AntiHBs
Aguda	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Não reagente
Crônica	Reagente	Reagente	Não reagente	Reagente*	Não reagente
Cura	Não reagente	Reagente	Não reagente	Reagente**	Reagente

*O AntiHDV IgG altos títulos.

**O antiHDV IgG positivo em títulos baixos.

Gráfico 5. HBV – HDV Co-infecção



7.3) Notificar o caso e fazer busca ativa dos comunicantes. Verificar história de vacinação contra o HBV e o status sorológico (HBsAg e AntiHBc). Orientar quanto à forma de transmissão e prevenção da hepatite Delta. Completar esquema vacinal dos comunicantes suscetíveis contra o HBV.

80

Grupos de maior risco à exposição, na co-infecção (HDV + HBV)

- Transfundidos de sangue e hemoderivados
- Usuários de drogas injetáveis, inaláveis e crack
- Portadores de tatuagens
- Profissionais de saúde
- Relação sexual sem preservativo
- Transmissão vertical (sempre relacionada à infectividade do HBV)

IMUNIZAÇÃO

A imunização ativa (vacina) contra o HBV constitui o melhor procedimento para a redução da prevalência e incidência da infecção pelo HDV. Todavia, a vacina mostra-se eficaz apenas na co-infecção (infecção simultânea HBV+HDV) entre indivíduos suscetíveis à infecção pelo HBV. Entre indivíduos portadores crônicos do HBV, residentes em áreas endêmicas de infecção pelo HDV, ou pertencentes a grupos vulneráveis, a profilaxia da superinfecção pelo HDV continua representando desafio. Os esquemas de vacinação, doses da vacina e as indicações prioritárias na prevenção da infecção pelo HDV são as mesmas do HBV. Citam-se, por exemplo, os grupos vulneráveis (homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas, hemodializados) e principalmente indivíduos HBsAg negativos

residentes em áreas endêmicas de infecção pelo HBV e HDV. É orientação do Programa Nacional de Imunizações e do Programa Nacional de Controle e Prevenção das Hepatites Virais a vacinação contra hepatite B de todas as crianças recém-nascidas e dos menores de 20 anos de idade.

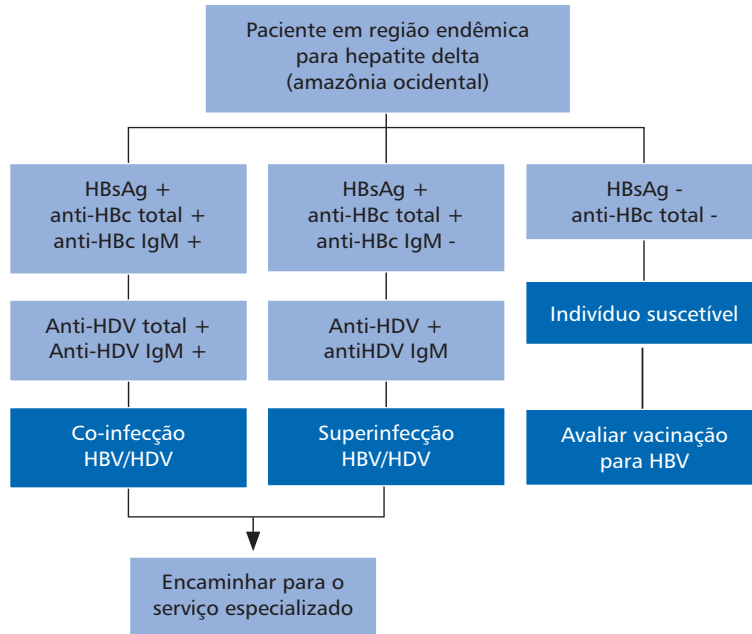
7.4) A parceira é uma portadora crônica do HBV e Delta por apresentar o HBsAg reagente, antiHBcIgM não reagente e o antiHDV reagente. Sendo provavelmente a fonte de infecção. Na maioria dos casos, o quadro clínico da co-infecção aguda (HBV+HDV) evolui com hepatite aguda benigna. Excepcionalmente, a síntese do HDV torna-se intensa, soma-se aos efeitos ocasionados pelo HBV e leva a formas fulminantes e crônicas de hepatite. O prognóstico da co-infecção B e D mostra-se benigno, ocorrendo completa recuperação e eliminação dos vírus B e D em 95% dos casos.

7.5) O portador crônico do vírus é um potencial transmissor do vírus para toda vida. Ao identificá-lo, se objetiva interromper a cadeia de transmissão através das seguintes medidas de prevenção e controle importantes: busca ativa dos comunicantes, vacinação dos suscetíveis, não compartilhamento de materiais de uso pessoal, prática de sexo seguro.

7.6) Classificação final: laboratorial. Forma clínica: hepatite aguda. Classificação etiológica: vírus B e Delta.

Marcadores sorológicos e de tecidos de infecção pelo HDV e seu significado			
<p>HDAg – Marcador sorológico de infecção aguda precoce, detectado em 26% na co-infecção aguda (HBV+HDV).</p> <p>Marcador de tecido hepático: fase aguda, crônica, fulminante.</p>	<p>Anti-HD IgM – Indica infecção aguda. Transitório e limitado nas formas agudas. Reativo por longo tempo (formas crônicas),</p> <p>78% positivos na hepatite crônica,</p> <p>altos títulos: infecção ativa persistente.</p>	<p>Anti-HD IgG – Aparecimento tardio nas formas agudas.</p> <p>Altos títulos (> 103) na cronicidade.</p> <p>Altos títulos (> 103) na replicação viral.</p> <p>Associado ao anti-HBs e anti-HBc, infecção passada com cura.</p>	<p>HDV-RNA – Expressão intra-hepática do HDAg.</p> <p>Marcador de replicação na fase aguda.</p> <p>Marcador de replicação na fase crônica.</p>

FLUXOGRAMA DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE HEPATITE DELTA



CASO 8

A unidade básica do Município de Lua Cheia implantou a triagem sorológica para hepatite, e também passou a receber doadores de sangue com sorologia reagente, encaminhados pelo banco de sangue do hospital regional.

Um dos casos encaminhados do banco de sangue foi A. M. que apresentava anti-HCV reagente. Na investigação clínica não foram constatados sinais ou sintomas sugestivos de hepatite. Negava antecedentes de icterícia, alcoolismo, uso de drogas injetáveis, inaláveis ou *crack*. Referia antecedente de transfusão de sangue em cirurgia realizada antes de 1993.

8.1) A partir do resultado desse exame realizado pelo banco de sangue, esse caso já pode ser confirmado como hepatite C?

83

8.2) A.M. deve ser notificado? Justifique sua resposta.

O médico solicitou a repetição do marcador anti-HCV, que teve novamente resultado reagente.

8.3) Como pode ser interpretado esse resultado? É necessário solicitar outros exames? Em caso afirmativo, quais e com que finalidade?

Foi solicitado exame de biologia molecular para pesquisa do HCV, cujo resultado foi detectado.

8.4) Com as informações disponíveis, é possível definir a etiologia e a forma clínica de hepatite de A.M.? É necessário solicitar outros exames?

O paciente foi acompanhado no ambulatório de especialidades com exame laboratorial de transaminase ALT, a cada dois meses, apresentando os seguintes resultados:

Consulta	1.º consulta	2.º consulta	3.º consulta	4.º consulta
Data	janeiro	março	maio	julho
ALT	110	40	95	150

Diante desses resultados que indicam atividade inflamatória hepática, o médico solicitou biópsia hepática. O resultado da anatomia patológica foi compatível com hepatite crônica.

8.5) Como você preencheria os campos da FIE referentes à conclusão do caso?

84

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

8.1) Os marcadores realizados em banco de sangue devem ser repetidos por serem realizados com sensibilidade maior que os testes para diagnóstico clínico, apesar de utilizar o mesmo método.

DISTRIBUIÇÃO DA HEPATITE C

O termo “hepatite não A não B” foi introduzido em 1974, para designar os casos de hepatites não relacionadas com os agentes até então conhecidos, os vírus das hepatites A e B (PRINCE, 1974). No final da década de 80, identificou-se o agente responsável por cerca de 90% das hepatites pós-transfusionais, não A, não B, denominado vírus da hepatite C.

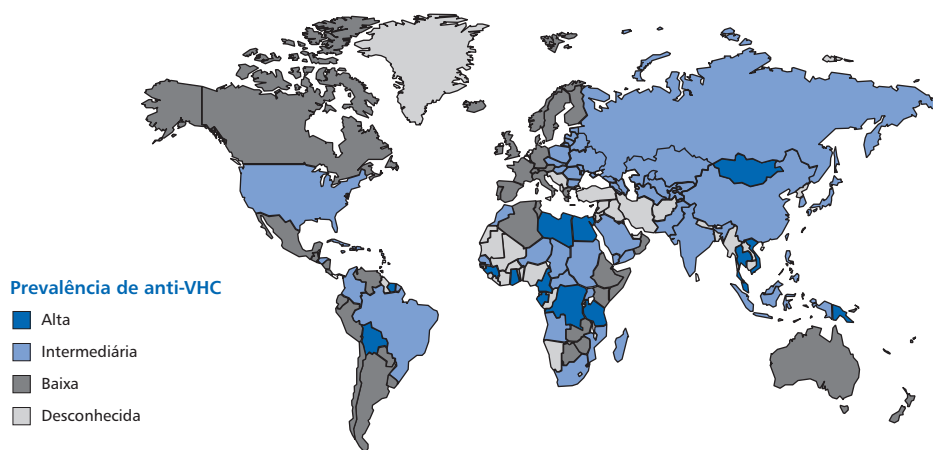
Em 1989, através de técnicas de biologia molecular, foi possível clonar o genoma viral em leveduras, caracterizar o RNA viral e, posteriormente, expressar as proteínas deste vírus, que viriam a ser de grande valia para a obtenção de reagentes de diagnóstico (CHOO, 1989).

Uma característica importante do HCV é a variabilidade apresentada pelo seu genoma, e essa heterogeneidade ocorre como consequência das inúmeras mutações durante o processo de replicação viral (FORNS; PURCELL; BUSH, 1999). Os diferentes graus de similaridade e diversidade genética entre as várias cepas do HCV dividem esse agente em 6 genótipos, designados pelos números de 1 a 6 e, no mínimo, 50 subtipos de vírus, identificados por letras minúsculas (a,b,c...) (VAN DOORN, 1994; PURCELL, 1997).

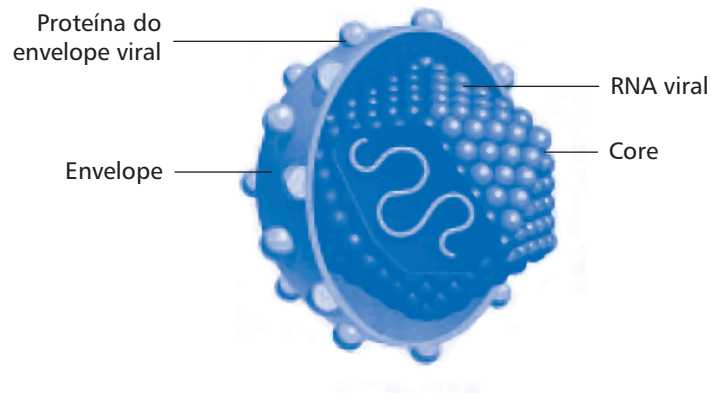
Ainda não existem estudos capazes de estabelecer a real prevalência no país. Com base em dados da rede de hemocentros de pré-doadores de sangue, em 2002, a distribuição variou entre as regiões brasileiras: 0,62% no Norte, 0,55% no Nordeste, 0,28% no Centro-Oeste, 0,43% no Sudeste e 0,46% no Sul. Um dos poucos estudos de base populacional realizado em nosso meio revelou 1,42% de portadores de anti-HCV, na Cidade de São Paulo (FOCACCIA et al, 1998). Atualmente o risco de transmissão da hepatite C, via transfusão sangüínea e hemoderivados é muito baixo; porém essa forma de contágio teve grande importância nos anos precedentes a 1993, quando foi instituída a testagem em bancos de sangue, após a disponibilização de kits comerciais.

O Ministério da Saúde está realizando um inquérito soroepidemiológico de base populacional, nas capitais brasileiras, para estimar a prevalência das hepatites A, B e C e fatores de exposição associados às macrorregiões brasileiras.

Mapa 5. Prevalência de Anti-HCV



Fonte: CDC

Figura 3. Vírus da Hepatite C

8.2) Casos suspeitos de hepatite com marcador reagente devem ser notificados no Sinan.

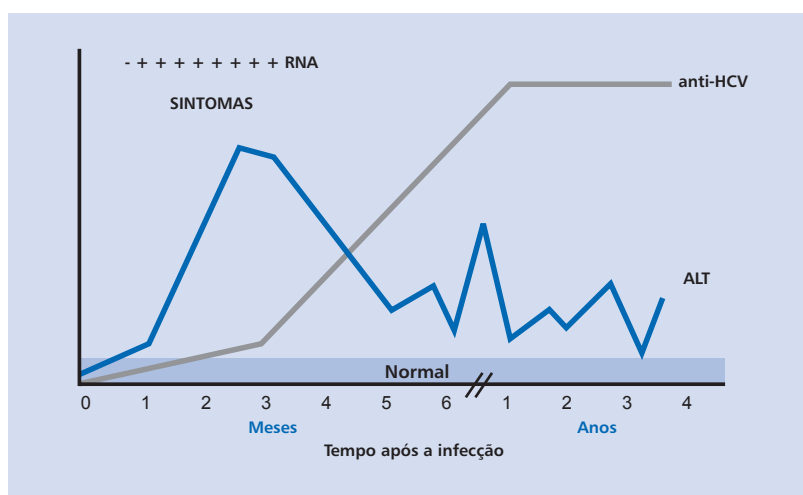
8.3) Esse exame confirma que a pessoa entrou em contato com o vírus C, podendo ter ou não o vírus presente. O marcador anti-HCV (anticorpos contra o vírus da hepatite C) é detectado na infecção aguda, crônica e no paciente curado, não diferenciando, portanto, a fase da doença. Após a infecção, esse marcador demora de oito a 12 semanas para ser detectado no soro, mantendo-se reagente indefinidamente.

É necessário comprovar a presença do vírus através do HCV-RNA qualitativo (RNA do vírus da hepatite C) para identificar atividade do vírus. Esse é o primeiro marcador a aparecer no decorrer da infecção, entre uma e duas semanas após a exposição.

Sistematização

- Diagnóstico clínico e laboratorial da hepatite C
- Interpretação dos marcadores de banco de sangue
- Caso suspeito da hepatite C
- Caso confirmado da hepatite C
- Investigação dos comunicantes
- Modos de transmissão

Gráfico 6. Marcadores da infecção pelo HCV



Caso confirmado

Todo indivíduo que apresentar o anti-HCV reagente e resultado do exame de biologia molecular para pesquisa do vírus C (HCV-RNA) detectável.

Cicatriz sorológica de hepatite C

Indivíduos que tiveram infecção pela hepatite C, porém, no momento da investigação não estão infectados. Perfil Laboratorial: Anti-HCV reagente e HCV-RNA não detectável.

Os comunicantes dos casos de cicatriz sorológica devem ser investigados, pois podem ter sido infectados durante o curso da doença, no passado

EXAMES DE BIOLOGIA MOLECULAR

Os testes de biologia molecular são utilizados para detectar a presença do ácido nucléico do vírus (DNA para o vírus da hepatite B e RNA para os demais vírus da hepatite). Os testes podem ser qualitativos (indicam a presença ou ausência do vírus na amostra pesquisada), quantitativos (indicam a carga viral presente na amostra) ou de genotipagem (indicam o genótipo do vírus).

Para realização dos testes de biologia molecular existem várias técnicas (Polimerase Chain Reaction ou PCR, hibridização, branched-DNA ou b-DNA, seqüenciamento,

Transcription-Mediated Amplification ou TMA). A definição da técnica a ser utilizada depende da informação clínica que se quer obter – presença ou ausência do vírus, replicação viral, genótipo do vírus, pesquisa de mutações no genoma viral, etc.

Na prática, os testes de biologia molecular são utilizados para:

- confirmação diagnóstica;
- detecção da viremia;
- monitoramento terapêutico;
- avaliação de resposta virológica sustentada, da hepatite crônica pelo vírus C;
- diagnóstico de acidente ocupacional;
- diagnóstico de transmissão vertical do vírus C;
- diagnóstico em imunossuprimidos.

A utilização de tais testes para hepatite B restringe-se a situações específicas de suspeita de mutações primárias do vírus ou de resistência ao tratamento com lamivudina. Para os outros tipos de hepatites, com raras exceções, a biologia molecular é utilizada apenas no campo das pesquisas.

INVESTIGAÇÃO DE COMUNICANTES

Todos os comunicantes de casos confirmados de hepatite C deverão ser investigados independentemente de apresentarem ou não sintomas.

Nesse caso específico, deverão, se possível, ser investigados:

- parceiro(a) sexual;
- pessoa(s) que compartilha(m) instrumentos para uso de drogas (usuários de drogas injetáveis, inaláveis e *crack*);
- pessoas que residem no mesmo domicílio.

Deverá ser realizado exame clínico e laboratorial com marcador sorológico específico: Anti-HCV.

8.4) A etiologia pode ser definida como hepatite pelo vírus C. Em termos de vigilância epidemiológica, a forma clínica aguda é estabelecida quando há de soroconversão comprovada de anti-HCV negativo para positivo ou HCV-RNA detectável. Devido a alta porcentagem de casos assintomáticos de hepatite C, a forma aguda, em geral, será mais facilmente observada em pessoas que realizam sorologias com frequência como em pessoas que sofreram acidente biológico, pacientes em hemodiálise, doadores de sangue, etc. Os demais casos serão concluídos como hepatite C crônica.

8.5) Classificação final: confirmação laboratorial. Forma clínica: hepatite crônica. Classificação etiológica: vírus C. Provável Fonte/Mecanismo de Infecção: transfusional.

MODOS DE TRANSMISSÃO DA HEPATITE C

A infecção pelo vírus da hepatite C é disseminada fundamentalmente pela exposição parenteral através de sangue ou derivados de sangue de pessoas infectadas. Os fatores de risco incluem a transfusão de sangue e derivados, uso de drogas injetáveis, inaláveis e *crack*, além de parceiro sexual HCV reagente, prática sexual com múltiplos parceiros sem uso de preservativo, contato domiciliar com pessoa HCV reagente e situação econômica desfavorável, havendo claramente um gradiente maior ou menor de possibilidades de infecção segundo o fator associado.

• Transfusão de sangue e hemoderivados

Atualmente a transmissão do HCV por transfusão de sangue é rara, devido à introdução do teste sorológico de triagem da hepatite em doadores, desde 1993, pela Portaria MS n.º 1.376/93.

A transmissão por transfusão de fatores de coagulação era muito alta até a introdução dos processos de inativação de vírus, incluindo o HCV, em 1985, para o fator VIII, e 1987, para o fator IX. A prevalência para o HCV, em pacientes hemofílicos tratados anteriormente a essas datas, chega a 90% segundo estudos realizados nos Estados Unidos.

A albumina humana e a imunoglobulina aplicada por via intramuscular não foram associadas à transmissão do HCV. No entanto, a imunoglobulina endovenosa não inativada para vírus foi responsável por um surto de hepatite C, nos Estados Unidos, no período de 1993 a 1994.

• Transplantes

Os transplantes de órgãos, como rins, coração e fígado, implicavam em um alto risco de transmissão do HCV, no passado, o qual foi praticamente eliminado com a triagem dos doadores.

• Uso de drogas injetáveis, inaláveis e *crack*

Esse é o principal modo de transmissão da hepatite C atualmente. Ocorre por meio de seringas compartilhadas ou equipamentos contaminados, utilizados no preparo da droga. Alguns estudos mostram que a taxa de infecção pelo HCV, em jovens usuários, é quatro vezes maior do que a infecção pelo HIV. Após três anos de uso, a prevalência de hepatite C entre usuários de drogas é de 30%, ultrapassando 50% após cinco anos (Fonte: <http://www.cdc.gov/idu/hepatitis/viral_hep_drug_use.htm>). A transmissão pela cocaína inalada pode ocorrer, por ulceração de mucosa nasal e compartilhamento de equipamento contaminado.

- **Exposição nos estabelecimentos de saúde**

Nos estabelecimentos de saúde, a transmissão é possível se não houver um controle de infecção hospitalar eficaz.

Trabalhadores de saúde e outros, como bombeiros e agentes carcerários, estão mais sujeitos à infecção. Segundo estudos realizados, a média de soroconversão após um acidente percutâneo de fonte HCV positiva foi de 1,8% (0,3% para o HIV, 37% a 62% para HBsAg e HBeAg reagentes e 23% a 37% para o HBsAg reagente e HBeAg não reagente). A transmissão pela exposição de mucosa é rara e ainda não foram identificados casos de transmissão através da pele, mesmo a não-integra. As informações sobre a sobrevivência do HCV, no ambiente, são limitadas. Em serviços como centros de hemodiálise, foram registradas taxas de prevalência variando de 10% a 60% nos pacientes. O risco de transmissão por outros fluidos não está quantificado, mas é aparentemente baixo.

- **Exposição entre parceiros sexuais e contatos familiares**

Sabe-se hoje que a transmissão sexual realmente pode ocorrer, embora seja bem menos freqüente do que para a hepatite B. Essa forma de transmissão está associada a parceiro com história de hepatite C ou múltiplos parceiros. Estudos realizados com parceiros fixos de pessoas HCV reagentes e sem outros riscos encontraram uma taxa de prevalência de 1,5%. Entretanto, em um estudo realizado com pacientes de clínicas de DST, a prevalência de infecção pelo HCV entre mulheres foi de 10% para as que tinham um parceiro HCV reagente e de 3% para aquelas com parceiros HCV não reagentes. O mesmo não ocorreu entre homens HCV reagentes, cujas taxas foram similares para aqueles com parceiras HCV reagentes e HCV não reagentes (7% e 8%, respectivamente), sugerindo que a transmissão possa ser mais eficiente do homem para a mulher. A prevalência tem sido semelhante entre homens heterossexuais e homossexuais, segundo a maioria dos estudos.

A transmissão entre contatos domiciliares é incomum e ocorre provavelmente pela exposição direta ou inaparente ao sangue contaminado ou secreções contendo sangue.

- **Fonte de infecção não conhecida**

Estudos norte-americanos demonstraram que entre as pessoas infectadas recentemente pelo HCV, 60% são ou foram usuários de drogas injetáveis, inaláveis e crack. Aproximadamente 20% relataram exposição sexual – parceiro HCV reagente, ou múltiplos parceiros – e em 10% a exposição ocorreu pelo conjunto de todas as outras formas conhecidas (hemodiálise, contato domiciliar, ocupacional e perinatal). Nos 10% restantes, nenhuma exposição foi definida. De comum, a maior parte das pessoas nesta categoria tem um padrão socioeconômico desfavorável, que geralmente está associado a muitas outras doenças infecciosas.

CASO 9

A paciente S. M. S., 24 anos, sexo feminino, estava em seguimento, no ambulatório de especialidades do Município de Margaridinhas, por ser soropositivo para HIV. Numa das consultas, foi confirmada a gravidez, sendo este seu quarto filho. Quando iniciou o seu acompanhamento como soropositivo ao HIV, há dois anos, as sorologias solicitadas para hepatite B e C foram não reagentes. Nessa gestação os marcadores foram solicitados novamente, apresentando os seguintes resultados:

Exame	Resultado
HBsAg	não reagente
anti-HBc	não reagente
anti-HBs	reagente
anti-HCV	Reagente (confirmado na 2ª amostra)

91

9.1) Comente esses resultados. Qual a explicação para o marcador anti-HBs reagente?

9.2) Esse caso deve ser notificado? Justifique a sua resposta.

A paciente, ainda que bem-orientada em relação à transmissão do HIV para a criança, ficou muito preocupada com a possibilidade de “passar a hepatite para o bebê”, pois o resultado do seu exame de biologia molecular foi positivo.

9.3) Que informações você daria para S. M. S?

Em junho nasceu a criança W. S., aparentemente saudável, iniciando o acompanhamento no mesmo ambulatório. O marcador para hepatite C, colhido no segundo mês de vida, foi reagente e as aminotransferases normais. A infecção pelo HIV foi descartada aos 18 meses.

9.4) Comente esses resultados.

Aos 18 meses, as sorologias e aminotransferases de W. S. foram repetidas, com os seguintes resultados:

Exame	Resultado
anti-HCV	reagente
ALT (TGP)	95 U.I./L
AST (TGO)	105 U.I./L

92

9.5) Que exames são necessários para prosseguir na investigação dessa criança?

9.6) O caso de W. S. deve ser notificado no Sinan? Por quê?

9.7) Supondo que a mãe fosse HIV negativo, que orientação você daria em relação ao aleitamento?

9.8) Como deve ser o esquema vacinal contra hepatite B dos filhos de mães portadoras de hepatite C?

Sistematizar

- Transmissão vertical da hepatite C
- Acompanhamento do recém-nascido de mães com hepatite C
- Evolução da infecção pelo HCV no RN

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS:

9.1) O resultado do exame sorológico anti HCV indica que S.M.S já teve contato com o vírus da hepatite C, devendo-se continuar a investigação com a realização do HCV-RNA qualitativo. O resultado do marcador anti-HBs isolado indica imunidade por vacinação.

9.2) Deve ser notificado no Sinan, por apresentar marcador sorológico reagente (caso suspeito, com marcador sorológico para hepatite C).

9.3) A transmissão perinatal, ainda que não tão eficiente quanto à da hepatite B, é possível e ocorre quase sempre no momento do parto ou logo após. A transmissão intra-uterina sugerida por altos níveis de HCV-RNA viral encontrada em alguns recém-nascidos parece ser incomum.

A média de infecção entre crianças nascidas de mães HCV positivas é de aproximadamente 6% (variando de 0 a 25%), sendo de 17% (variando de 5% a 36%) para crianças cujas mães estão co-infectadas pelo HCV e HIV. A transmissão está associada à carga viral elevada do HCV. Pelos dados disponíveis atualmente, não há diferença na transmissão entre o parto cesáreo e o parto vaginal.

9.4 e 9.5) As imunoglobulinas IgG de origem materna (anti-HCV) atravessam a placenta e podem ser detectadas pelo período de aproximadamente um ano, na criança. Portanto, a pesquisa do marcador sorológico anti-HCV não deve ser realizada antes dos 12 meses de vida da criança, sendo recomendada a sua realização a partir dos 15 meses de idade. Se persistir positivo após este período, conclui-se que a criança entrou em contato com o vírus e produziu seus próprios anticorpos.

Se o anti HCV for reagente, deve-se realizar a pesquisa do HCV-RNA, cujo resultado positivo leva a concluir que a criança adquiriu a infecção. Outro dado importante é a alteração dos níveis de aminotransferases, indicando hepatite em atividade. Toda criança nascida de mãe com hepatite C deve ser encaminhada para serviço especializado, para o acompanhamento clínico, com realização do anti-HCV e HCV-RNA, aos 15 meses; além disso, serão realizados exames de ALT trimestralmente.

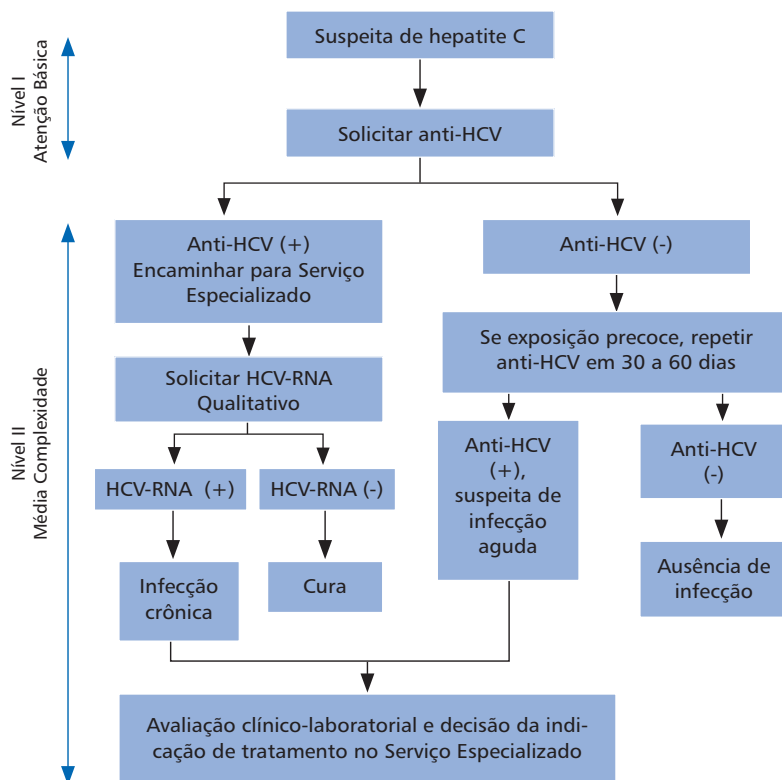
94

9.6) Sim, por ser um caso com marcador reagente.

9.7) Embora o HCV tenha sido encontrado no colostro, não foi documentada sua transmissão pelo leite materno. Foram realizados estudos que resultaram numa média de infecção de 4%, em crianças nascidas de mães HCV positivas, tanto para as que foram amamentadas, quanto para as que não foram. Até o momento não há evidências conclusivas de que o aleitamento materno acrescente risco à transmissão do HCV. Essa situação deve ser revista quando há fissuras nos mamilos da mãe, com possibilidade do contato com sangue materno. Portanto, recomenda-se que a situação seja sempre discutida com a mãe.

9.8) A vacinação de crianças, filhos de mães portadoras de hepatite C, deve seguir o calendário vacinal normal, portanto, recebendo a primeira dose da vacina contra hepatite B ao nascer.

FLUXOGRAMA DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE HEPATITE C



TRATAMENTO DAS HEPATITES VIRAIS

HEPATITE AGUDA

Não existe tratamento específico para as formas agudas das hepatites virais. O prognóstico é muito bom para hepatite A e E e a evolução resulta em recuperação completa. O uso de medicações sintomáticas para vômitos e febre deve ser realizado quando pertinente. Entretanto, faz-se necessária a máxima atenção quanto às medicações utilizadas, já que se deve evitar o emprego de drogas que tenham potencial hepatotóxico. O repouso é medida imposta pela própria condição do paciente. A sua duração e intensidade, se absoluto ou não, são questões muito discutidas. Como norma geral, recomenda-se repouso relativo até praticamente a normalização das aminotransferases, liberando-se progressivamente o paciente para atividades físicas.

Dieta pobre em gordura e rica em carboidratos é de uso popular, porém seu maior benefício é ser mais agradável para o paciente anorético. De forma prática, deve ser recomendado que o próprio paciente defina sua dieta, de acordo com seu apetite e aceitação alimentar. A única restrição está relacionada à ingestão de álcool, que deve ser suspensa por seis meses, no mínimo, preferencialmente, por um ano. As drogas consideradas “hepatoprotetoras”, associadas ou não a complexos vitamínicos, não têm nenhum valor terapêutico. A administração de vitamina K, durante um a três dias, pode ser recomendada nos casos de queda da atividade de protrombina, devido à absorção intestinal inadequada dessa vitamina. A administração de corticosteróide é totalmente contra-indicada.

As duas primeiras consultas terão um intervalo de duas semanas para acompanhamento clínico, independentemente de resultado de exames. As consultas subseqüentes devem ser realizadas em intervalos de quatro semanas, acompanhadas de seguimento laboratorial com dosagem de aminotransferases, tempo de protrombina, bilirrubinas e albumina com o mesmo intervalo, até a detecção de duas dosagens normais, com intervalo de quatro semanas. No início do acompanhamento, realiza-se adicionalmente a dosagem de gama-GT, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações. Esses testes são repetidos a cada quatro semanas, ou em intervalos menores, de acordo com o quadro clínico do paciente. O critério de alta inclui:

- remissão dos sintomas, podendo persistir discreta adinamia e sintomas digestivos vagos;
- normalização das bilirrubinas;
- normalização do tempo de protrombina;
- normalização das aminotransferases, com pelo menos duas dosagens normais, com intervalo de quatro semanas, devido à possibilidade de recrudescência.

HEPATITE CRÔNICA

É importante que no nível de atenção básica o atendimento seja, desde o início, voltado para ações simples que reduzam a chance de progressão para cirrose ou câncer de fígado, modificando ou desacelerando a história natural da doença. Nesse sentido, a orientação para o não-consumo de bebidas alcoólicas, prevenção da co-infecção com HIV, controle de distúrbios metabólicos, como hiperlipidemia, obesidade e diabetes, são essenciais. Cabe diagnóstico precoce, adequado encaminhamento para nível de média ou alta complexidade, de acordo com a necessidade, e orientação para evitar a transmissão domiciliar – não compartilhamento de utensílios e objetos de higiene contaminados com sangue (escova de dente, barbeadores).

Uma parcela dos casos de hepatite crônica necessitará de tratamento, cuja indicação baseia-se no grau de acometimento hepático observado por exame anatomopatológico do tecido hepático obtido por biópsia. Pacientes com aminotransferases normais merecem ser avaliados com exames de biologia molecular, pois pode haver lesão hepática, mesmo sem alteração daquelas enzimas.

HEPATITE B

98

O tratamento da hepatite B crônica está indicado nas seguintes situações:

- idade superior a 2 anos;
- HBsAg (+) por mais de seis meses;
- HBeAg (+) ou HBV-DNA $> 10^4$ cópias/ml ou 1.900 UI/ml (fase de replicação);
- ALT/TGO > 2 vezes o limite superior da normalidade;
- ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia); ausência de contra-indicação ao tratamento.

As drogas indicadas, bem como as posologias, encontram-se contempladas no Quadro 6 e na Portaria nº 860/2002/SAS/MS (BRASIL, 2002), em vigência no momento.

Outros esquemas terapêuticos para o tratamento da hepatite B com análogos nucleotídeos/nucleosídeos como droga de primeira escolha ou resgate estão atualmente indicados para situações específicas e aguardam publicação de Portaria Ministerial.

HEPATITE C

O tratamento da hepatite C crônica está indicado nas seguintes situações:

- ser portador do vírus da hepatite C (HCV) identificado por detecção por biologia molecular de ácido ribonucléico – teste qualitativo do HCV;
- ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática onde tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia)¹;
- ter entre três² e 70 anos;
- ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e de neutrófilos acima de 1.500/mm³.

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon peguilado se estiverem enquadrados, além dos critérios gerais mencionados acima, nos seguintes critérios:

- ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, utilizando-se técnicas de detecção por biologia molecular de ácido ribonucléico – teste qualitativo do HCV – e posterior caracterização genotípica;
- ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³.

99

Estas drogas e posologias encontram-se contempladas na Portaria nº 34/2007/SVS/MS (BRASIL, 2007) em vigência no momento.

Retratamento para Hepatite C

Pacientes recidivantes ou não respondedores ao interferon convencional associado ou não à ribavirina, independentemente do genótipo.

Como não há evidências científicas consistentes este Protocolo não recomenda o retratamento com interferon peguilado dos portadores vírus C previamente tratados com esta droga.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para hepatite B crônica

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Hepatite B crônica	IFNc ou	5 MUI/dia ou 10 MUI 3x/sem	SC	16 semanas
	LMV	100 mg UID	VO	48 semanas

IFNc - interferon convencional; LMV - lamivudina

¹Pacientes com presença de fibrose leve (F1 pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) devem ser seguidos clínica e laboratorialmente e submetidos a nova biópsia a cada cinco anos.

²Pacientes pediátricos maiores de três e menores de 12 anos, em que se considere o tratamento para hepatite C, poderão receber interferon alfa convencional associado à Ribavirina.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para tratamento de hepatite C crônica*

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Hepatite C crônica (genótipo 1)	Peg	alfa 2a 180 µg/sem ou alfa 2b 1,5 µg/kg/sem	SC	48 semanas
	+ RBV	11-15 mg/kg/dia (800-1.200mg em 2 tomadas)	VO	
Hepatite C crônica (genótipo 2 ou 3)	IFNc	3 MUI 3x/sem	SC	24 semanas
	+ RBV	11-15 mg/kg/dia (800-1.200mg em 2 tomadas)	VO	

IFNc - interferon convencional; Peg - interferon peguilado; RBV - ribavirina

*Para a opção terapêutica de tratamento com interferon peguilado sem associação com Ribavirina, a dose recomendada do alfa 2b é de 1mcg/kg/sem, SC, por 48 semanas.

Quadro 8. Esquemas terapêuticos para retratamento de hepatite C crônica

Situação	Droga	Dose	Via	Duração
Portadores do Genótipo 1 previamente tratados com interferon peguilado	Retratamento não recomendado			
Não-respondedores após tratamento com IFNc associado ou não à RBV, independente do genótipo	Interferon peguilado	Alfa 2a 180 µg/sem ou alfa 2b 1,5 µg/kg/sem	SC	48 semanas
	+ Ribavirina	11 a 15 mg/kg/dia (800 a 1200mg em duas tomadas)	VO	
Recidivantes ao esquema de interferon convencional associado ou não à RBV, independentemente do genótipo	Interferon peguilado	Alfa 2a 180 µg/sem ou alfa 2b 1,5 µg/kg/sem	SC	48 semanas
	+ Ribavirina	11 a 15 mg/kg/dia (800 a 1200mg em duas tomadas)	VO	

IFNc - interferon convencional; Peg - interferon peguilado; RBV - ribavirina

CO-INFECÇÃO COM HIV

Estudos recentes indicam importante impacto das hepatites virais crônicas em pacientes infectados pelo HIV/aids. Estudos realizados no Brasil indicam uma prevalência em torno de 5 a 8% de co-infecção pelo HIV HBV, e 17 a 36% pelo HIV HCV. Nos últimos anos, estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa têm mostrado que as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma) estão se tornando importante causa de hospitalização e de óbito entre esses pacientes, sendo, hoje, a maior causa de morte entre os infectados pelo HIV, segundo alguns centros.

Ao contrário de outras doenças oportunistas clássicas, tem-se observado aumento da incidência das complicações crônicas das hepatites virais nessa população. Isso se explica pelo aumento da sobrevivência dos infectados pelo HIV a partir da utilização dos anti-retrovirais. Tal fato propiciou tempo para que o HCV desenvolvesse todo seu potencial letal entre os co-infectados. Não foram observadas interações significativas entre o HIV e o HAV. Apesar disso, pacientes portadores de hepatite crônica B ou C, ou com acometimento hepático prévio apresentam quadros mais graves de hepatite A. A interação entre o HIV e a hepatite B ou C é bem clara e, além da aceleração do acometimento hepático, observa-se piores taxas de resposta ao tratamento das hepatites e interações entre os medicamentos para o HIV e o HCV, potencialmente graves, além de índices maiores de recidiva.

101

Outro fato de preocupação é o risco de toxicidade hepática dos anti-retrovirais nos co-infectados. O tratamento das hepatites crônicas virais em pacientes infectados pelo HIV é complexo e deve ser realizado, preferencialmente, em centros de referência e por profissionais que tenham experiência com as duas doenças. Pacientes com HIV só podem ser tratados se estiverem em bom estado clínico e imunológico. Uma alternativa preconizada nessa população é tratar, sempre que possível, inicialmente o HCV, evitando os riscos de interações medicamentosas e hepatotoxicidade futuras.

GLOSSÁRIO

Agente Etiológico – É um microorganismo ou seu produto (toxina) capaz de produzir uma infecção ou um agravo à saúde.

Antígeno – Porção ou produto de um agente biológico capaz de estimular a formação de anticorpos específicos.

Anticorpo – É uma proteína (imunoglobulina) encontrada no corpo, em consequência do contato com o antígeno. É encontrado no soro e em tecidos residuais, produzidos em resposta ao estímulo de antígenos específicos, sendo capaz de se combinar com os mesmos, neutralizando-os ou destruindo-os.

Busca Ativa – Procedimento realizado com objetivo de conhecer a ocorrência de um evento que está sob investigação, quer seja em um serviço de saúde, domicílio ou em áreas silenciosas.

Caso Suspeito – É a pessoa cuja história clínica, sintomas e possível exposição a uma fonte de infecção sugere que o mesmo possa estar ou vir a desenvolver alguma doença infecciosa. Varia de acordo com cada doença ou agravo.

Caso – É uma pessoa ou animal infectado ou doente que apresenta características clínicas, laboratoriais e/ou epidemiológicas específicas de uma doença ou agravo.

Comunicante – É a pessoa ou animal que teve contato com pessoa ou animal infectado ou com ambiente contaminado, de forma a ter oportunidade de adquirir o agente etiológico de uma doença.

Fonte de Infecção – É a pessoa, animal, objeto ou substância da qual o agente infeccioso passa imediatamente a um hospedeiro.

Hepatites – Termo que designa a inflamação do fígado, causada por uma infecção viral ou por substâncias tóxicas como álcool ou medicamentos.

Hepatites Virais – Doença provocada por diferentes tipos de vírus, apresentando diferentes características epidemiológicas, clínicas, imunológicas e laboratoriais.

Imunidade – É a resistência específica. Geralmente se deve à presença de anticorpos que possuem ação específica sobre o microorganismo responsável por uma doença infecciosa ou sobre suas toxinas.

Incidência – É o número de casos novos de uma doença, numa população definida, durante um intervalo de tempo especificado, dividido pelo número de indivíduos dessa mesma população, para o intervalo de tempo especificado.

Investigação Epidemiológica – Trabalho de campo realizado a partir de casos notificados (cl clinicamente declarados ou suspeitos) e seus contatos, que tem como principais objetivos: identificar fonte e modo de transmissão; grupos expostos a maior risco; fatores determinantes. Confirmar o diagnóstico e determinar as principais características epidemiológicas e seu propósito final é orientar medidas de controle para impedir a ocorrência de casos novos.

Magnitude – É expressada pela frequência da doença. Quando elevada, atinge grandes contingentes populacionais.

Manifestações Clínicas – É o conjunto de sinais e sintomas que podem caracterizar uma determinada doença ou síndrome.

Medida de Controle – É toda ação que visa interromper a cadeia de transmissão de um determinado agravo.

Notificação – É a comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde, feita à autoridade sanitária, por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, para fins de adoção de medidas de intervenção pertinentes.

Período de Transmissibilidade – É o intervalo de tempo durante o qual uma pessoa ou animal infectado elimina um agente biológico para o meio ambiente ou para o organismo de um novo hospedeiro.

Período de Incubação – É o intervalo de tempo que decorre desde a penetração do agente etiológico no hospedeiro, até o aparecimento dos sinais e sintomas da doença, variando de acordo com a doença considerada.

Portador Assintomático – É uma pessoa ou animal infectado que alberga um agente infeccioso específico de uma doença, sem apresentar sintomas clínicos visíveis e constitui fonte potencial de infecção para o homem.

Prevalência – É constituído pelo número total de casos da doença em questão (novos mais antigos) numa população definida, durante um intervalo de tempo especificado, dividido pelo número de indivíduos dessa mesma população, para o intervalo de tempo especificado.

Resistência – É o conjunto de mecanismos do organismo que servem de defesa contra a invasão ou multiplicação de agentes infecciosos ou contra os efeitos nocivos de seus produtos tóxicos.

Surto – É uma ocorrência epidêmica onde todos os casos estão relacionados entre si, atingindo uma área geográfica delimitada, como vilas, bairros, etc. ou uma população institucionalizada, como de colégios, quartéis, creches, etc.

Suscetibilidade – É o estado de qualquer pessoa ou animal que não apresenta defesa adequada contra um agente infeccioso e que, por essa razão, pode contrair a doença, se exposto a esse agente.

Transcendência – Conjunto de características clínico-epidemiológicas que possibilitam inferir o grau de relevância da doença em termos prognósticos (taxas de letalidade, hospitalizações e seqüelas), sociais (relevância social através da estigmatização dos doentes, medo, indignação) e econômicos (restrições comerciais, perdas de vidas, absenteísmo ao trabalho, custo de diagnóstico e tratamento).

Virulência – Capacidade mais ou menos intensa de um organismo patogênico poder provocar uma doença grave.

Vulnerabilidade – É a disponibilidade de meios específicos de prevenir, controlar ou até mesmo erradicar uma determinada doença.

REFERÊNCIAS

ABUZWAIDA, A. R. N. et al. Soroepidemiology of hepatitis A and B in two urban communities of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop.*, São Paulo, v. 29, p. 219-23, 1987.

ALBERTI, A.; BENVENÛ, L. Management of Hepatitis C. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 38, p. S104-118, 2003.

ALMEIDA, J. R.; RUBENSTEIN, O.; SCOTT, E. J. New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis. *Lancet*, [S.l.], v. 2, p. 1225-1227, 1971.

ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 26, p. 62-5, 1997.

ALTER, M. J. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 341, p. 556-62, 1999.

APPELBAUM, E.; KALKSTEIN, M. Artificial transmission of viral hepatitis among intravenous diacetylmorphine addicts. *The Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 147, n. 3, p. 222-224, 1951.

BARROS, H.; OLIVEIRA, P. A survey of hepatitis A in portuguese children and adolescents. *J. Viral Hepat.*, [S.l.], v. 6, p. 249-53, 1999.

BEENSON, P. B. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood OR plasma. Report of seven cases. *The Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 121, n. 17, p. 1332-1334, 1943.

BISCEGLIE, A. M. Optimal therapy of hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: 2002*. Maryland, 2002.

BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A new antigen in leukemic sera. *The Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 191, p. 541-546, 1965.

BLUMBERG, B. S.; SUTNICK, A. I.; LONDON, W. T. Australia antigen and hepatitis. *The Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 207, p. 1895-1896, 1969.

BRAGA, W. S. M. et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) da hepatite Delta (VH) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epidemiologia e Serviço de Saúde*, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 35-46, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n.º 144, de 3 de maio de 2004. Concede o registro de produto biológico, indicação terapêutica nova no país, alteração no processo de fabricação, alteração de posologia, alteração no texto da bula, atualização de CEPAS, cancelamento de registro do medicamento por transferência de titularidade, alteração titular de registro (incorporação de empresa), renovação de produto biológico, renovação de registro de medicamento similar, retificação de publicação de registro, de produtos farmacêuticos, conforme relação em anexo. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 maio 2004e.

_____. Ministério da Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 6. ed. ampl. Brasília, 2005.

_____. Ministério da Saúde. *Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais*. Brasília, 2001.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 263, de 5 de fevereiro de 2002. Institui no âmbito do SUS, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais, a ser desenvolvido de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias dos Estados, Distrito Federal e Municípios, tendo os objetivos em anexo. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 6 fev. 2002a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 639, de 21 de junho de 2000. Aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica Tipo C. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jun. 2000a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 860, de 4 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica B. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 nov. 2002b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 863, de 4 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes as Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica C. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 nov. 2002c.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.318, de 23 de julho de 2002. Define, para o grupo 36, medicamentos, da tabela descritiva do sistema de informações ambulatoriais do Sistema Único de Saúde SIA/SUS. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 jul. 2002d.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.320, de 23 de julho de 2002. Inclui, na Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde – SIA/SUS – Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico (HCV – teste quantitativo). *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 jul. 2002e.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.142, de 10 de outubro de 2000. Cria no âmbito do Ministério da Saúde, grupo de trabalho com a finalidade de elaborar plano de ação, contendo as propostas de intervenção voltadas ao controle e à assistência das hepatites virais, especialmente os tipos B e C. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 out. 2000b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.172, de 15 de junho de 2004. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de Vigilância em Saúde, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 jun. 2004a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 2.325, de 8 de dezembro de 2003. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 dez. 2003.

_____. Ministério da Saúde. *Recomendações para imunização ativa e passiva de doentes com neoplasias*. Brasília, 2002f.

_____. Ministério da Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília, 2002g.

_____. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2004 – Uma análise da situação de saúde*. Brasília, 2004b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. 4. ed. ampl. Brasília, 2004c.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional DST/Aids. *Manual de exposição ocupacional: recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C*. Brasília, 2004d.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Immunisation of Health-care workers: recommendation of the Advisory Committee on Immunisation Practice (ACIP) and Hospital Infection Control Practice Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Mob. Mortl. Weekly Rep.*, [S.l.], v. 46, n. RR-18, 1997.

_____. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (VHC) infection and VHC-related chronic disease. *MMWR Mob. Mortl. Weekly Rep.*, [S.l.], v. 47, p. 1-40, 1998.

_____. Recommendations for preventing transmission of infectious among chronic hemodialysis patients. *MMWR Mob. Mortl. Weekly Rep.*, [S.l.], v. 50, n. RR-05, p. 1-43, 2001a.

_____. Updated U. S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, VHC e HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Mob. Mortl. Weekly Rep.*, [S.l.], v. 50, n. RR-11, p. 3-4, 2001b.

CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis C genome. *Science*, [S.l.], v. 244, p. 359-62, 1989.

COELHO, H. S. M. et al. Prevalência da infecção pelo vírus B na comunidade hospitalar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 71-76, 1990.

CONRY-CANTINELA, C. et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 334, n. 26, p. 1691-6, 1996.

CONSENSUS Conference – Treatment of hepatitis C. Paris: [s.n.], 2002.

DANE, D. S.; CAMERON, C. H.; BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. *Lancet*, [S.l.], v. 1, p. 695-698, 1970.

DARANI, M.; GERMER, M. Hepatitis B antigen in vaginal secretions (letter). *Lancet*, [S.l.], v. 2, n. 1008, 1974.

DESMET, V. J. et al. Classification of Chronic hepatitis diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, [S.l.], v. 22, p. 1513-1520, 1994.

DIETZMAN, D. E. et al. Hepatitis B surface antigen (AgHBs) and antibody to AgHBs. Prevalence in homosexual and heterosexual men. *The Journal of the American Medical Association*, [S.l.], v. 238, p. 2625-2626, 1977.

DOOLEY, J. S.; DAVIS, G. L.; PETERS, M. Pilot study of recombinant human-interferon for chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*, [S.l.], v. 90, p. 150-157, 1986.

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C – Paris Consensus Statement. *J. Hepatol.*, [S.l.], v. 30, p. 956-961, 1990.

FIGUEIREDO, G. M. *Estudo da frequência da infecção pelo vírus da hepatite B em uma coorte de homens que fazem sexo com homens*. 2000. Tese (Doutorado)–Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

FIGUEIREDO, G. M. Risk factors and prevalence of hepatitis B and C among men who have sex with men (MSM) in São Paulo, Brazil: the Bela Vista cohort study. In: INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE, 13., 2000, Durban, South Africa, 2000.

FIGUEROA, L. A. et al. Hepatitis B markers in men seeking Human Immunodeficiency Virus antibody testing in México City. *Sexually Transmitted Diseases*, [S.l.], v. 24, n. 4, p. 211-217, 1997.

FOCACCIA, R. et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *BJID*, [S.l.], v. 2, p. 269-84, 1998.

FOCACCIA, R. et al. Prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) e seu anticorpo (anti-HBs) em pacientes internados em dois hospitais psiquiátricos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 24, n. 6, p. 385-7, 1982.

FOCACCIA, R. Hepatites virais. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. São Paulo: Atheneu, 1996.

_____. *Hepatites virais*. São Paulo: Atheneu, 2003.

111

FONSECA, J. C. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do grupo de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED*, [S.l.], v. 18, p. S3-7, 1999.

FORNS, X.; PURCELL, R. H.; BUSH, J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends Microbiology*, [S.l.], v. 7, p. 402-10, 1999.

FOX, J. P. et al. Observation on the occurrence of icterus in Brazil following vaccination against yellow fever. *American Journal of Hygiene*, [S.l.], v. 36, n. 68-116, 1942.

FULFORD, K. W. M.; DANE, D. S.; CATTERALL, R. D. Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted disease. *Lancet*, [S.l.], v. 1, p. 1470-1473, 1973.

GARNER, J. S. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. *Infect Control Hosp. Epidemiol.*, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 53-80, 1996.

GAYOTTO, L. C. C.; QUARENTEI, A. A.; CABRAL, G. L. Soroepidemiologia das hepatites A e B nas áreas dos rios Biá e Alto Juruá, Amazonas Oriental. *GED*, [S.l.], v. 3, p. 106-16, 1984.

- GAYOTTO, L. C. C. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. *GED*, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 137-140, 2000.
- GONÇALVES JÚNIOR, F. L. Hepatites Virais. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu, 1996.
- HEATHCOTE, J.; CAMERON, C. H.; DANE, D. S. Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet*, [S.l.], v. 1, p. 71-73, 1974.
- HEATHCOTE, J.; GATEAU, P.; SHERLOCK, S. Role of hepatitis B antigen carriers in non-parenteral transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, [S.l.], v. 2, p. 370-371, 1974.
- HERSH, T.; MELNICK, J. L.; GOYAL, R. K. Nonparenteral transmission of viral hepatitis type B (Australia antigen-associated serum hepatitis). *The New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 285, p. 1363-1364, 1971.
- HOOFNAGLE, J. H. The course and outcome of hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: 2002*. Maryland, 2002.
- HOUGHTON, M. Hepatitis C virus. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Eds.). *Virology*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. p. 1035-58.
- IVERSSON, L. B. et al. Relationship between the prevalence of antibodies to hepatitis B core antigen and arbovirus in fisherman from the Ribeira Valley, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 215-220, 1990.
- JEFFRIES, D. J. et al. Australia (Hepatitisassociated) antigen in patients attending a Venereal Disease Clinic. *British Medical Journal*, [S.l.], v. 2, p. 455-456, 1973.
- JONAS, M. M. Children with hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C: 2002*. Maryland, 2002.
- KOFF, R. S. Hepatitis A. *Lancet*, [S.l.], v. 351, p. 1643-9, 1998.
- KOPSTEIN, J. et al. Hemodiálise e hepatite B. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [S.l.], v. 6, n. 1, p. 9-11, 1984.
- LINNEMANN, C. C.; GOLDBERG, S. Hepatitis B antigen in saliva and semen (Letter). *Lancet*, [S.l.], v. 1, p. 320, 1974.

- LURMAN, A. Eine icterus epidemic. *Berl Klin Wochenschr*, [S.l.], v. 22, p. 20-23, 1885 apud MAHONEY, F. J.; KANE, M. Hepatitis B vaccine. In: PLOTKIN, O. *Vaccine*. 3. ed. Philadelphia: WBSaunders Company, 1999.
- QUER, J.; ESTEBAN, J. I. Epidemiology. In: ZUCKERMAN, A. J.; THOMAS, H. C. *Viral Hepatitis*. 2. ed. London: Chirchill Livingstone, 1998. p. 271- 83.
- MARGOLIS, H. S.; ALTER, M. J.; HADLER, S. C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for control. *Seminars in Liver Diseases*, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 84-92, 1991.
- MARTINS, R. M. et al. Estudo Multicêntrico de imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra hepatite B: informe preliminar. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.l.], v. 12, n. 3, p. 165-66, 2003.
- MEDRONHO, A. R. et al. *Epidemiologia I*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
- MELE, A. et al. Hepatitis B and Delta virus infection among heterosexual, homosexual and bisexual men. *European Journal of Epidemiology*, [S.l.], v. 4, n. 4, p. 488-491, 1988.
- MESQUITA, F. *Aids entre usuários de drogas injetáveis na última década do século XX na Região Metropolitana de Santos, Estado de São Paulo, Brasil*. Tese (Doutorado)–Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
- MORIYA, T. et al. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan. *Intervirology*, [S.l.], v. 42, p. 153-8, 1999.
- MOURA, M. C. de; QUINA, M. G. (Ed.). *Hepatite Viral: gastroenterologia clínica*. Lisboa: Lidel, 2000. p. 564-77.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT. *Management of Hepatitis C: 2002*. Final Statement. [S.l.], 2002.
- OKOSHI, K.; MURAKAMI, S. Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang*, [S.l.], v. 15, p. 374-385, 1968.
- OSELKA, G. W.; KISS, M. H. B. Estudos sobre a prevalência do antígeno da Hepatite B (AgHBs) em crianças em São Paulo. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 149-157, 1978.
- OTTONI, C. M. C. et al. Prevalência de marcadores sorológicos de hepatite B em estudantes de odontologia e dentistas em Belo Horizonte, Brasil. *Boletim de la Oficina Sanitária Panamericana*, [S.l.], v. 118, n. 2, 1995.

PANNUTI, C. S. et al. Relação entre prevalência de anticorpos para arbovírus e vírus de hepatite B na região do Vale do Ribeira, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 103-109, 1989.

PANNUTI, C. S.; MENDONÇA, J. S.; CARVALHO, M. J. M. Hepatitis A antibodies em two economically distinct populations in São Paulo, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 27, p. 162-4, 1985.

PASSOS, A. D. C. et al. Prevalência de marcadores sorológicos de Hepatite B numa pequena comunidade rural do Estado de São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 119-124, 1992.

PICKERING, L. K. (Ed.). *Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village (IL-USA): American Academy of Pediatrics, 2000.

PINHO, J. R. R. et al. Duality of patterns in hepatitis A epidemiology: a study involving two socioeconomically distinct populations in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 40, p. 105-106, 1998.

PRINCE, A. M. et al. Long incubation pos-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. *Lancet*, [S.l.], v. 2, p. 241-6, 1974.

PURCELL, R. The hepatitis C virus: Overview. *Hepatology*, [S.l.], v. 26, p. 11-4, 1997.

ROMÃO JÚNIOR, J. E. Hepatite B em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [S.l.], v. 6, p. 2-3, 1984.

ROSOLINO, F.; SILVA, E. A.; MENDONÇA, J. S. Surto de hepatite por vírus A em creche: considerações epidemiológicas, sorológicas e preventivas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, São Paulo, v. 19, p. 120, 1986.

ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. *Introdução à Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Editora Medsi, 2002.

ROUTINE Practices and Additional Precautions for Preventing the Transmission of Infection in Health Care. *Canada Communicable Disease Report*, Canadá, v. 25S4, Supplement Infection Control Guidelines, 1999.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. *Guia de Orientações Técnicas Hepatites B e C*. São Paulo, 2002.

SAWYER, W. A.; MEYER, K. F.; EATON, M. D. Jaundice in army personnel in the Western Region of the United States and its relation to vaccination against yellow fever. *American Journal Hygiene*, [S.l.], v. 39, p. 337-441, 1944.

SCARAMUZZI, D. R. *Eficácia da imunoprofilaxia na prevenção da transmissão perinatal da hepatite pelo vírus B em recém-nascidos de mães portadoras do vírus B e positivas para o AgHBe: metanálise*. 2002. Dissertação (Mestrado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

SEEF, L. Natural History of Chronic Hepatitis C. In: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT, 2002, Maryland. *Management of hepatitis C*: 2002. Maryland, 2002.

SILVA, C. L. *Hepatites agudas e crônicas*. São Paulo: Sarvier, 1995.

SOARES, M. C. P.; BENSABATH, G. Inquérito soropidemiológico sobre as infecções pelos vírus A e B em crianças assintomáticas, residentes em Marabá-Pará, Brasil. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 21., 1985, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.], 1985.

SORIANO, V. et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS*, [S.l.], v. 16, n. 6, p. 813-828, 2002.

SOUTO, F. J. D. Distribuição da Hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. *GED*, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 143-150, 1999.

STEIGMAN, F. H.; GOLDBLOOM, R. Infectious hepatitis (homologous serum type) in drug addicts. *Gastroenterology*, [S.l.], v. 15, p. 642-646, 1950.

STRADER, D. B. et al. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis management and Treatment of hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 39, p. 1147-75, 2004.

SZMUNESS, W. et al. On the role of sexual behaviour in the spread of hepatitis B infection. *Annal of Internal Medicine*, [S.l.], v. 83, p. 489-495, 1975.

TURCHI, M. D. *Perfil de risco e estimativa de ocorrência de infecção e transmissão sanguínea ou sexual HIV, hepatite B, hepatite C, HTLV-I/II e sífilis entre usuários de cocaína em São Paulo*. 2000. Tese (Doutorado)—Escola Paulista de Medicina da UNIFESP, São Paulo, 2000.

VAN DOORN, L. J. Review: molecular biology of the hepatitis C virus. *J. Med. Virol.*, [S.l.], v. 43, p. 345-56, 1994.

VAN DUYNHOVEN, Y. T. H. P. et al. Prevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among visitors to a STD clinic. *Genitourin Medicine*, [S.l.], v. 73, p. 488-492, 1997.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.

VIANA, S. High prevalence of hepatitis B vírus and hepatitis D vírus in the western Brazilian Amazon. *Am. J. Top. Hyg.*, [S.l.], v. 73, n. 4, p. 808-814, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global surveillance and control of hepatitis C*. Geneva: WHO, 1998. p. 27-9.

SITES CONSULTADOS

Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
<http://www.saude.gov.br/svs>

Centers for Disease Control and Prevention
<http://www.cdc.gov>

Programa Nacional de DST/Aids
<http://www.aids.gov.br/prevencao>

Sociedade Brasileira de Hepatologia
<http://www.sbhepatologia.org.br>

Sociedade Brasileira de Pediatria
<http://www.sbp.com.br>

Sociedade Brasileira de Infectologia
<http://www.sbi.com.br>

ISBN 978-85-334-1477-8



9 788533 414778

disque saúde:
0800 61 1997

www.saude.gov.br/svs

www.saude.gov.br/bvs



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde

BRASIL
UM PAÍS DE TODOS
GOVERNO FEDERAL