



World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: **Gerenciamento da Hepatite Viral Aguda**

Dexembro 2003

Time de Revisão

- Professor J. Heathcote (IASL) Presidente
- Professor A. Elewaut (WGO)
- Professor S. Fedail (WGO)
- Professor A. Gangl (WGO)
- Professor S. Hamid (WGO)
- Professor M. Shah (WGO)
- Dr. D. Lavanchy (WHO)
- Dr. H.Y. Liu (WGO)
- Drs. J.H. Krabshuis (WGO)

Tradução

- Dr. S.G. Jorge

Seções

1. Definição
2. Introdução & Pontos Principais
3. Hepatite A Aguda
4. Hepatite B Aguda
5. Hepatite C Aguda
6. Hepatite D Aguda
7. Hepatite E Aguda
8. Referências de Literatura
9. Websites Úteis
10. Questões e Sugestões

1. Definição

A hepatite aguda viral é uma infecção sistêmica que afeta predominantemente o fígado. É mais frequentemente causada por vírus hepatotrópicos (hepatites A, B, C, D e E). Outras infecções virais podem acometer ocasionalmente o fígado (citomegalovírus - CMV, herpes simples, vírus Coxsackie, adenovírus). Enquanto as hepatites A e E são autolimitadas, a infecção pelo vírus C (e menos frequentemente com o B) geralmente se torna crônica.

2. Introdução & Pontos Principais

Possivelmente, a diferença principal entre esta diretriz da WGO e todas as outras publicações que lidam com a Hepatite Aguda Viral é a atenção para o seu potencial de erros de condutas.

Afinal, a característica mais importante do gerenciamento da Hepatite Viral Aguda é que na grande maioria dos casos o tratamento deve ser de suporte e não requer hospitalização ou medicação. A intervenção cirúrgica (durante a fase aguda ou por erro diagnóstico) pode ser perigosa.

Evidências anedóticas sugerem que o erro de conduta nessa condição é freqüente - especialmente em situações de poucos recursos.

Enquanto a maioria das infecções agudas é assintomática, quando os sintomas estão presentes são aparentemente semelhantes nas cinco espécies de vírus. É importante estabelecer o vírus envolvido pela diferença nos riscos de progressão.

Hepatite A:	Auto-limitada; a taxa de insuficiência hepática fulminante (IHF) é muito baixa; há taxa de mortalidade de 1% em pacientes acima de 40 anos.
Hepatite B:	Auto-limitada em 95% dos casos (em adultos), mas não tanto em menores de 5 anos.
Hepatite C:	Auto-limitada em 20% a 50% dos casos (>90% se tratados com monoterapia de interferon alfa).
Hepatite D:	Auto-limitada se a hepatite B for auto-limitada.
Hepatite E:	Auto-limitada; a taxa geral de mortalidade por IHF é de 1 a 3%; em gestantes, é de 15 a 25%.

Na maioria das vezes, é necessário apenas tratamento de suporte. Se o VHA for endêmico na região, a hepatite A aguda pode ser excluída, uma vez que a infecção prévia induz imunidade por toda a vida.

Outro ponto importante é a identificação de grupos de risco. Na gestação, por exemplo, é muito importante excluir a infecção pelo VHE. Do mesmo modo, a hepatite aguda é mais perigosa em adultos do que em crianças, particularmente acima dos 40 anos, e especialmente se associada a doença hepática crônica prévia. Em todos os casos, devem ser identificadas situações de risco para hepatite severa - particularmente adultos mais velhos com doença hepática crônica subjacente. A hepatite aguda fulminante pode ocorrer em qualquer idade.

Pontos chave para lembrar:

- Uma "hepatite" aguda pode ser causada por vírus, toxina ou ser a manifestação inicial de uma hepatopatia crônica;
- A hepatite aguda viral é quase sempre auto-limitada;
- Em quase todos os casos a melhor conduta é não fazer nada (exceto suspender o uso de método anticoncepcional oral);
- Não há necessidade de vitaminas - especialmente em países em desenvolvimento, são administradas grandes quantidades de vitaminas endovenosas desnecessariamente;
- Não há necessidade de restrição de proteínas na hepatite aguda não complicada - em países em desenvolvimento, os pacientes já podem apresentar carência protéica; isso pode levar a deficiência de proteínas e suas complicações;

- Deve-se encorajar o início de atividades físicas assim que o paciente se sentir apto; não há necessidade de manter pacientes na cama;
- O aumento na alanina aminotransferase (ALT) sérica é o melhor indicador de lesão hepática aguda, mas não reflete a gravidade da doença (para isso, são necessários a bilirrubina e a taxa normalizada internacional - RNI);
- Todas as etiologias de hepatite aguda viral apresentam os mesmos sintomas;
- Leve em consideração a endemicidade - por exemplo, a hepatite A afeta predominantemente crianças em áreas endêmicas;
- Diferencie uma infecção aguda de uma reagudização ("flare") de infecção crônica silente;
- Outras doenças crônicas do fígado podem se manifestar de forma aguda, como a hepatite autoimune;
- Considere a possibilidade de transmissão, recomendando medidas de prevenção e vacinação quando apropriada;
- Em uma gestante com VHB, proteja o recém-nascido com vacinação e imunoglobulina contra o VHB ao nascimento.

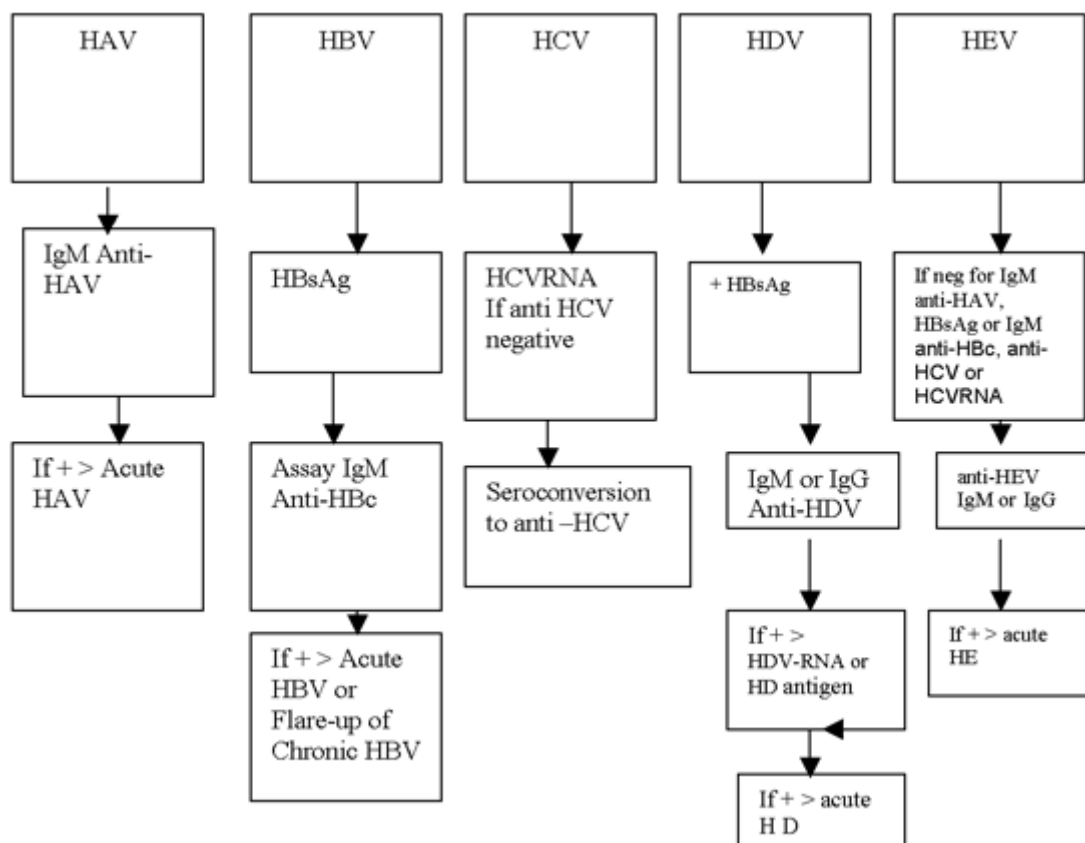


Figura 1. Árvore de decisão - diagnóstico da Hepatite Aguda.

Hepatite C aguda - É importante pesquisar o RNA do VHC e o anti-VHC imediatamente

- Se ambos estão presentes @ provável reagudização de hepatite C crônica;
- Se apenas o RNA VHC estiver presente @ provável hepatite C aguda, acompanhe o desenvolvimento do anti-VHC.

O aparecimento de sonolência e/ou de coagulopatia em um paciente com hepatite viral aguda é sempre sombrio.

Hiperlinks para Hepatite Viral Aguda

1. US Centers for Disease Control ([CDC](#))
2. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis, S D Ryder and I J Beckingham, BMJ 2001; 322: 151-153. [[Full text](#)] [[PDF](#)]

3. Hepatite A Aguda

3.1. Patogênese e Causa Natural

O vírus da hepatite A (VHA) é um vírus do tipo RNA da família picornaviridae. A sua característica principal é ser uma doença auto-limitada. A conduta na hepatite A aguda é, portanto, de suporte. O tempo médio de incubação é de 28 dias, variando entre 15 e 45 dias.

A infecção aguda pelo VHA é auto-limitada e não requer tratamento; vacine os contatos (particularmente em áreas de baixa incidência).

Não há infecção crônica, pois a infecção pelo VHA induz imunidade por toda a vida. Algumas pessoas com VHA apresentam recidivas após 6 a 9 meses do quadro agudo.

A incidência de hepatite fulminante é muito baixa (0,01 a 0,1%), mas aumenta com a idade e doença hepática pré-existente. Em pacientes maiores de 40 anos, há 1% de taxa de mortalidade.

3.2. Epidemiologia - Prevalência e Incidência

Estimam-se 1,5 milhões de casos de hepatite A aguda anualmente em todo o mundo; dependendo da região, a endemicidade chega a cerca de 150/100.000 - especialmente em áreas de baixa higiene e infraestrutura sanitária.

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/index.htm>

A prevalência e a incidência da infecção pelo VHA estão diretamente relacionadas às condições socioeconômicas. A infecção ocorre predominantemente na infância. Tipicamente, mais de 90% das crianças nos países em desenvolvimento foram infectadas pelo VHA.

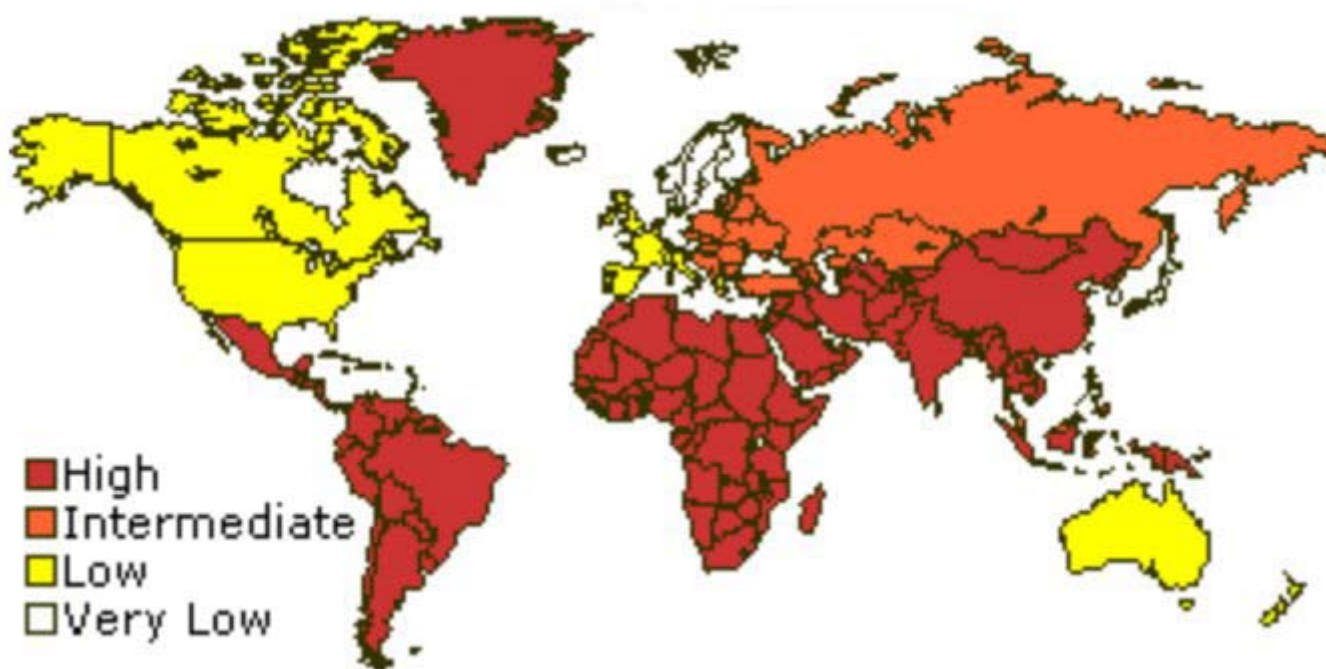


Figura 2. Prevalência da Hepatite A.

Mais de 90% das crianças nos países em desenvolvimento foram infectadas pelo VHA (desenvolvendo imunidade por toda a vida).

3.3. Fatores de Risco

Transmissão

O VHA é encontrado nas fezes de pessoas infectadas nas fases pré-sintomática e precoce da doença. O vírus geralmente se dissemina por colocar na boca algo contaminado por fezes de pessoa infectada (via fecal-oral). A maioria das transmissões ocorre para moradores da mesma casa, turistas que viajam para áreas endêmicas, entre parceiros sexuais, consumo de alimentos contaminados (preparados por portador) ou entre bebês em berçários.

A transmissão pelo VHA é fecal-oral.

A higiene inadequada e a falta de condições sanitárias são os principais fatores de risco.

Grupos e situações de risco para a infecção pelo VHA:

- Crianças que vivem em áreas de baixas condições sanitárias e de higiene;
- Crianças vivendo em áreas de alta prevalência;
- Praticantes de sexo anal;
- Usuários de drogas ilegais endovenosas (sem-teto);
- Falta de condições sanitárias;
- Consumidores de alimentos de alto risco (por exemplo, ostras cruas);
- Funcionários de creches e família de crianças que as freqüentam;
- Pessoas que viajam para áreas endêmicas.

3.4. Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Todas as formas de hepatite aguda viral têm a mesma apresentação inicial.

A infecção pelo VHC é diagnosticada com segurança pelo anti-VHA IgM (a presença do IgG indica infecção passada). A persistência do anti-VHA IgM pode ser observada em alguns casos de hepatite autoimune. Em crianças, a doença geralmente é assintomática. Em adultos, geralmente é sintomática.

Os principais sintomas são:

- Icterícia (amarelamento da pele e olhos);
- Fadiga;
- Dor abdominal;
- Perda de apetite;
- Náusea;
- Diarréia;
- Febre;
- Urina escura;
- Recidiva com colestase ou alterações laboratoriais.

3.5. Gerenciamento da hepatite aguda

A impressão subjetiva do paciente deve nortear a conduta médica. Não são necessários internação hospitalar, quarentena, repouso no leito, medicações (aplicações de vitamina), restrições dietéticas ou transfusões sanguíneas.

O tratamento deve ser conservador e de suporte. Não há medicação específica para a infecção pelo VHA. A higiene é muito importante para a prevenção da transmissão, sendo necessário orientar a lavar ambas as mãos após usar o banheiro.

O gerenciamento deve focar o tratamento dos sintomas e na identificação da subpopulação com maior risco de desenvolvimento de hepatite fulminante.

Pacientes com mais de 40 anos ou com doença hepática crônica subjacente são de maior risco.

Contatos do paciente devem ser vacinados.

A anticoncepção oral e a terapia de reposição hormonal devem ser interrompidas para evitar colestase.

O consumo de álcool não é recomendado.

3.6. Prevenção

Há diversas vacinas de vírus inativados no mercado.

A vacinação para profilaxia pré-exposição (por exemplo, VAQTA da Merck ou HAVRIX da GSK) oferece proteção a longo prazo de até 20 anos. A vacinação para profilaxia pós-infecção deve ser administrada assim que possível.

3.7. O Futuro

O saneamento e o fornecimento de água adequados são os principais objetivos para a prevenção da infecção pelo VHA (entre muitas outras!)

Os itens principais são:

11. Construir uma melhor infraestrutura de saúde pública;
12. Melhorar o saneamento e as fontes de água;
13. Programas ativos de visita domiciliar (educação e tratamento sobre medidas de higiene, como lavagem das mãos);
14. Desenvolvimento de "kits" diagnósticos fáceis e de baixo custo;
15. Vacinação pré-exposição de grupos de risco (viajantes, militares, homossexuais masculinos e funcionários de creches);
16. Exposição pós-vacinação dos contactantes de portador de hepatite A aguda;
17. Sempre confira imunidade para hepatite B e vacine quando necessário (a OMS defende a vacinação universal contra a hepatite B).

3.8. Informação Adicional

Hiperlinks para VHA:

1. [CDC info](#)
2. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsredc2007.html/index.html>

3.9. Resumo

O curso clínico da hepatite A aguda é indistinguível de outras formas de hepatite viral aguda. No entanto, se o anti-VHA IgM for positivo, não é necessário investigar outras causas de hepatite viral aguda.

Os sintomas tipicamente incluem febre, mal estar, anorexia, náusea e desconforto abdominal, e algumas vezes diarreia, urina escura (colúria) e icterícia. A gravidade e a mortalidade da doença aumentam em grupos etários mais avançados. A convalescença após a hepatite A pode ser lenta e caracterizada por fadiga, náusea e perda do apetite. Complicações de hepatite A incluem recidiva da hepatite com ou sem componente colestativo e a hepatite fulminante. A hepatite fulminante ocorre em aproximadamente 0,01% das infecções e é caracterizada por náusea persistente, vômitos e sangramentos com rápida deterioração do nível de consciência e função hepática. Há uma alta taxa de mortalidade. Não ocorre infecção crônica com VHA. Não há tratamento antiviral específico disponível atualmente. Portanto, somente são indicadas medidas de suporte e recomenda-se a abstinência alcoólica. A impressão subjetiva do paciente deve nortear a conduta médica. Não se recomendam medidas como quarentena, hospitalizações prolongadas, aplicações de vitaminas (exceto no caso de diagnóstico de avitaminose), outras medicações "suportivas" ou hemotransfusões.

4. Hepatite B Aguda

4.1. Patogênese e Causa Natural

O vírus da hepatite B (VHB) é um vírus do tipo DNA da família hepadnaviridae. Está presente na maioria dos fluidos corporais de indivíduos com hepatite ou crônica e em portadores inativos. É transmitido por via parenteral como, por exemplo, no compartilhamento de agulhas. A transmissão oral é improvável. O contato sexual é uma causa freqüente. Trabalhadores da área de saúde são um grupo de alto risco pelos

acidentes com agulhas. Em áreas endêmicas, a transmissão vertical ou horizontal (entre crianças brincando, mordendo e arranhando) da hepatite B é freqüente.

O tempo médio de incubação do VHB é de 60 dias, podendo variar entre 28 e 160 dias.

Aproximadamente 30% das infecções em adultos apresentam-se como hepatite icterica e de 0,1 a 0,5% desenvolvem hepatite fulminante.

Quando ocorre hepatite fulminante, a resposta imunológica aos hepatócitos infectados é devastadora e freqüentemente não há evidências de replicação viral. A pesquisa de HBsAg pode ser negativa, portanto há necessidade do teste adicional para anti-HBc IgM.

A infecção se resolve espontaneamente em mais de 95% dos adultos com perda do HBsAg sérico e subseqüentemente o aparecimento do anti-HBs. A imunidade natural é caracterizada pela detecção tanto do anti-HBc quanto do anti-HBs.

A infecção pelo VHB leva a um de quatro resultados:

- Recuperação após a infecção aguda (>95% em adultos abaixo de 40 anos previamente saudáveis);
- Hepatite fulminante;
- Hepatite B crônica;
- Estado de portador inativo.

O prognóstico da infecção pelo VHB depende de fatores imunológicos e, possivelmente em parte, de características do vírus. A idade em que ocorre a infecção também é importante na determinação do prognóstico. Quando adquirida no período perinatal e em crianças abaixo de um ano, ocorre infecção crônica em 80 a 90% dos casos; em crianças entre 1 e 5 anos, 30 a 50%. Apesar de 30 a 50% dos adultos desenvolverem sintomas na infecção aguda pelo VHB, apenas 2 a 6% desses desenvolverão infecção crônica.

De 95–99% dos adultos previamente saudáveis com infecção pelo VHB se recuperam completamente.

4.2. Epidemiologia - Prevalência e Incidência

A OMS estima uma incidência anual de 5 milhões de casos de hepatite B aguda. Os padrões de transmissão e incidência da infecção pelo VHB variam muito ao redor do mundo de acordo com a taxa de endemidade, que varia entre 0,1 a 120 para 100.000.

A incidência anual média de hepatite B aguda na Europa é de 20 para 100.000, que corresponde a aproximadamente 950.000 pessoas infectadas a cada ano. Dessas, 90.000 se tornarão cronicamente infectadas e 20.000 morrerão por cirrose ou câncer de fígado.

http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo20022/disease/world_distribution.html

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/dz_burden02.htm

A infecção pelo vírus da é um problema de saúde global. Dois bilhões de indivíduos foram infectados no mundo; 360 milhões estão cronicamente infectados; mais de 520.000 morrem a cada ano (50.000 por hepatite B aguda e 470.000 por cirrose ou câncer de fígado).

A prevalência e a incidência do VHB varia muito em diferentes regiões do mundo.

O VHB é mais prevalente na China, sudeste da Ásia, África subsaariana, maioria das ilhas do Pacífico e bacia Amazônica. Também há altas taxas de prevalência na região circumpolar (Pólo Norte).

No mundo desenvolvido, a hepatite B é uma doença que afeta principalmente adultos de alto risco, mas nas áreas mais pobres do mundo é altamente endêmica e amplamente presente em crianças. Todos os programas de vacinação são mais adequados se focados na imunização de bebês e crianças porque nessa idade a infecção crônica pode ser prevenida.

No mundo ocidental, o foco tem sido a vacinação de adultos em grupos de alto risco como homossexuais masculinos e trabalhadores da área de saúde. A OMS recomenda a vacinação universal.

4.3. Fatores de Risco & Transmissão

Os grupos de risco para infecção aguda pelo VHB em adultos são:

- Trabalhadores de saúde;
- Policiais;
- Populações migratórias;
- Refugiados e exilados;
- Militares;
- Turistas e estudantes (sexo desprotegido);
- Qualquer sexo desprotegido;
- Usuários de drogas injetáveis;
- Pacientes em hemodiálise (sempre se tornam portadores);
- Bombeiros;
- Presidiários;
- Pessoas que recebem injeções inseguras;
- Receptores de hemotransfusões de sangue não rastreado;
- Piercing, tatuagem, acupuntura, escarificação tribal e circuncisão inseguros.

A reutilização do equipamento de injeções pode causar até 20 milhões de novas infecções pelo VHB a cada ano.

Vias de transmissão

O VHB é transmitido através de fluidos corporais como sangue, saliva, sêmem, (leite materno é controverso). A via pode ser:

- Perinatal (da mãe para o bebê ao nascimento) (vertical);
- De criança para criança (horizontal);
- De injeções não seguras e transfusões (parenteral);
 - Instrumentos não estéreis, agulhas de tatuagem, equipamento odontológico, outros objetos cortantes (por exemplo, de escarificação e de circuncisão feminina);
- Contato sexual;
 - Sexo desprotegido (heterossexual ou homossexual).

O VHB é transmitido tanto através de perfuração da pele quanto pelo contato da mucosa com sangue ou outro fluido corporal infectado. O vírus é encontrado em concentrações mais altas no sangue e exsudatos serosos.

4.4. Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O sintoma mais comum da hepatite é fadiga ou cansaço.

Febre, dores articulares e musculares e doença do soro podem estar presentes no pródrômo da hepatite B aguda. Algumas pessoas observam escurecimento da urina e amarelamento da pele (icterícia).

Sintomas principais	Sintomas menos comuns
Fadiga e cansaço	Perda de peso
Indisposição	Depressão
Icterícia	Ansiedade, irritabilidade
Febre	Cefaléia
Dor articular e muscular	Distúrbio do sono
	Desconforto em hipocôndrio direito
	Prurido
	Náusea e diarreia
	Inapetência

Há testes sorológicos disponíveis comercialmente para diversos antígenos e anticorpos associados à infecção pelo VHB.

No caso de suspeita de infecção aguda, a pesquisa do HBsAg será positiva e deve ser depurada dentro de 3 a 6 meses após o quadro agudo (sempre faça o seguimento).

É impossível distinguir a hepatite B aguda de uma reagudização da hepatite B crônica sem o seguimento, que é essencial em todos os casos.

4.5. Gerenciamento da Hepatite B Aguda

A recuperação espontânea após a infecção aguda pelo VHB ocorre em 95% a 99% dos adultos previamente saudáveis. O tratamento antiviral provavelmente não aumentaria a taxa de recuperação, sendo considerado desnecessário, a não ser que a hepatite esteja acompanhada por complicações não-hepáticas, como a periarterite nodosa. Em tais casos e em pacientes imunocomprometidos (por exemplo, com insuficiência renal crônica), a terapia antiviral com lamivudina pode ser recomendada.

Na hepatite fulminante, o cuidado intensivo meticuloso pode melhorar a sobrevivência, mas o único tratamento com eficácia comprovada na melhora do prognóstico é o transplante hepático ortotópico.

A recuperação completa com o surgimento do anti-HBs leva a proteção duradoura.

4.6. Prevenção

A vacinação (disponível desde o início da década de 1980) continua sendo o melhor modo de prevenir a condição. A vacinação universal é provavelmente a melhor opção em países de alta incidência da doença.

Há dois tipos disponíveis de vacinas para a hepatite B:

- Vacinas recombinantes ou desenvolvidas por engenharia genética, utilizando HBsAg sintetizado em levedo (*Saccharomyces cerevisiae*) ou em células de mamíferos nas quais o gene do HBsAg foi inserido. Ambos consistem de uma suspensão do antígeno de superfície do VHB. Cada país tem preparações diferentes;
- Vacinas derivadas de plasma humano (VDP) são preparadas com HBsAg purificado do plasma de pessoas com hepatite B crônica. Há mais de 15 VDPs diferentes licenciadas ao redor do mundo.

Não há diferenças significativas em termos de segurança, imunogenicidade ou eficácia entre estes dois tipos de vacinas.

Vacinas contra o VHB geram níveis protetores (>10 IU/ml) de anticorpos em 95% das crianças e 90% dos adultos. A revacinação é eficaz em 80% das pessoas que não responderam à vacinação primária. A revacinação dos não-respondedores após duas séries de vacinação (6 doses) não é recomendada.

Pode ser feita uma distinção entre vacinação pré e pós-exposição.

4.6.1. Vacinação Pré-Exposição

É especialmente relevante em grupos de alto risco.

Há diversas vacinas recombinantes disponíveis - são similares em eficácia, mas a dosagem pode diferir, por exemplo:

Recombivax-HB (10 µg de HBsAg)

Criança <11 anos, mãe HBsAg negativa	2.5 µg (bebês ao nascimento)
Criança <11 anos, mãe HBsAg positiva	5 µg
Criança 11 a 19 anos	5 µg
Adulto imunocompetente	10 µg
Imunossuprimido	40 µg
Renal crônico em diálise	40 µg

Engerix-B (20 µg de HBsAg)

Criança <10 anos	10 µg (bebês ao nascimento)
Criança >10 anos	20 µg
Adulto	20 µg
Imunocomprometido	40 µg
Renal crônico em diálise	40 µg

4.6.2. Vacinação Pós-Exposição

Recomenda-se a combinação de imunoglobulina para hepatite B (HBIG) com vacina contra o VHB. Se a HBIG for disponível (na maioria dos países não é), deve ser aplicado em todas as crianças de mães HBsAg positivas logo após o parto.

Isso é de especial relevância em neonatos, onde o início imediato da imunização pós-exposição prevenirá a infecção perinatal em filhos de mães infectadas pelo VHB. É

importante iniciar a imunização em até 24 horas após o parto. Não há evidências de efeito protetor se a vacina for aplicada após 7 dias.

Exposição direta (inoculação percutânea ou exposição transmucosa) a fluido corporal HbsAg positivo (por exemplo, acidente perfurante com agulha):

- HBIg em dose intramuscular única de 0,06 mL/kg (assim que possível)
- Seguir com vacinação completa contra o VHB (iniciar em até 7 dias)

Exposição direta por contato sexual com paciente portador do VHB:

- HBIg em dose intramuscular única de 0,06 mL/kg (em até 14 dias)
- Seguir com vacinação completa contra o VHB (não demore!)

Contra-Indicações e Efeitos Colaterais

Há poucas contra-indicações:

- Reação alérgica severa a doses anteriores;
- Reação alérgica severa ao fermento de pão; a vacina derivada de plasma pode ser utilizada como alternativa;
- Febre > 38,5°C.

As seguintes **não são** contra-indicações à administração da vacina contra o VHB:

- Qualquer doença leve como infecção do trato respiratório ou diarreia com temperatura abaixo de 38,5°C;
- Alergia ou asma;
- Antibioticoterapia;
- Infecção pelo HIV (são necessárias mais informações, no entanto, sobre a eficácia da vacinação em neonatos ou bebês infectados com o HIV);
- Amamentação;
- Histórico de convulsões;
- Doenças crônicas;
- Condições neurológicas estáveis;
- Prematuridade ou baixo peso ao nascer;
- História de icterícia neonatal;
- Gravidez (apesar da vacinação não ser geralmente recomendada).

4.6.4. Segurança e qualidade da vacina

Termoestabilidade

- Vacinas contra o VHB nunca devem ser congeladas. O ponto de congelamento da vacina é - 0,5°C;
- A vacina é estável por pelo menos 4 anos se estocada entre 2 e 8°C;
- As vacinas são relativamente estáveis ao calor e têm apenas uma pequena perda de potência quando estocada por 2 a 6 meses em temperatura de 37°C.

O Teste da Sacudida

Se você vir a vacina congelada, está danificada. No entanto, ela também pode ter sido congelada antes e depois descongelada. O "teste da sacudida" pode ser utilizado para saber se a vacina foi danificada por um congelamento anterior.

- Compare a vacina suspeita com outra amostra do mesmo fabricante que você tem certeza que nunca foi congelada;
- Sacuda os frascos de vacina;
- Observe atentamente o conteúdo;
- Deixe os frascos lado a lado por 15 a 30 minutos para permitir a sedimentação;
- Não utilize a vacina se houver sedimentação, deixando o solvente quase límpido.

4.7. O Futuro

Adjuvantes mais potentes podem reduzir o número de vacinações de três para uma ou duas aplicações. Novas vacinas para a infância, com adjuvantes mais potentes, vêm sendo desenvolvidas.

4.8. Informações Adicionais

Hiperlinks para hepatite B aguda

1. [EASL Consensus Paper?](#)
2. [CDC information](#)
3. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo20022/index.htm>

4.9. Resumo - seqüência dos testes sorológicos em um caso de suspeita de hepatite aguda

- Sempre teste para anti-VHA IgM;
- No Oriente, adicione teste para o VHE (se disponível - provavelmente um diagnóstico de exclusão);
- Se um fator de risco estiver presente, teste para HBsAg e RNA VHC (mais anti-VHC);
- Seqüência de Testes:
 1. Anti-HBc IgM e HbsAg;
 2. Anti-VHA IgM;
 3. Anti-VHC;
 4. RNA VHC;
 5. Anti-VHE (apenas se os acima estiverem negativos).

5. Hepatite C Aguda

5.1. Patogênese e Causa Natural

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus RNA da família Flaviviridae.

O período de incubação varia entre 14 e 160 dias, com média de 7 semanas.

A maioria das infecções agudas e crônicas são assintomáticas. Se ocorrerem sintomas, geralmente duram de 2 a 12 semanas.

A falta de uma resposta T-linfocítica forte é responsável pela alta taxa de infecção crônica. O anti-VHC não é protetor (anticorpos não neutralizantes).

Ao contrário de outras formas de hepatite viral aguda, na pelo VHC é provável que a infecção se torne crônica. Isso reforça a importância de encontrar formas de prevenir a cronicidade. A monoterapia com interferon alfa reduz a evolução para cronicidade para menos de 10%.

Infelizmente, a maioria das infecções agudas não é detectada por serem assintomáticas, o que torna rara a oportunidade de tratamento.

5.2. Epidemiologia - Prevalência e Incidência

A incidência global da hepatite C é atualmente desconhecida. Estimativas preliminares sugerem uma incidência de 6.400.000 novos casos de infecção a cada ano. Nos Estados Unidos, estima-se que mais de 20.000 casos novos ocorrem a cada ano.

http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/dz_burden02.htm

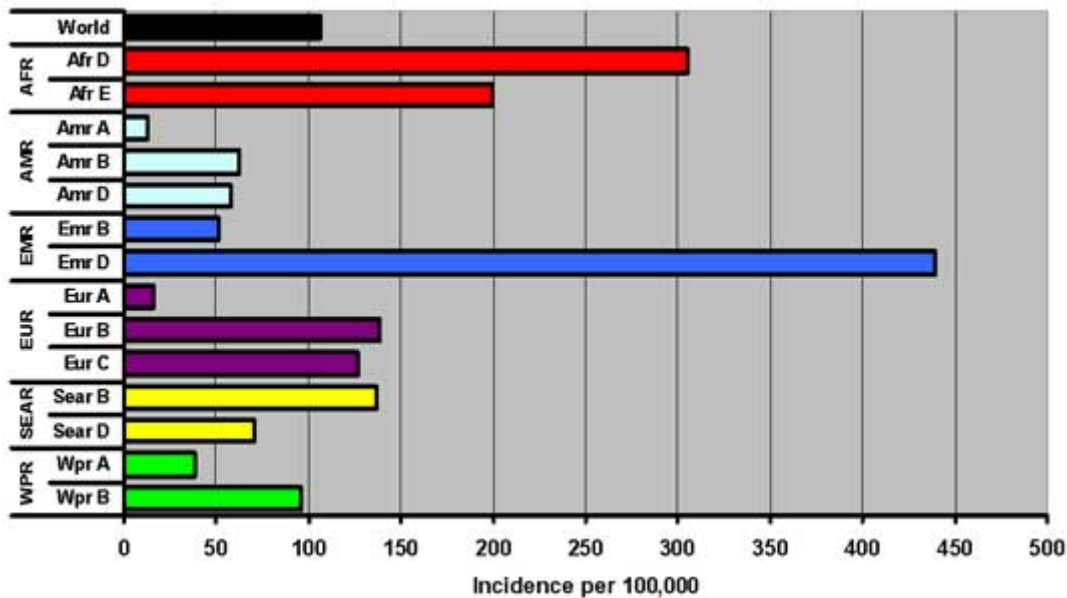


Figura 3. Infecções pelo VHC por 100.000 - estimativas preliminares.

Legenda (Regiões da OMS): WPR = Escritório Regional do Pacífico Ocidental (Western Pacific Regional Office); EMR = Escritório Regional do Pacífico Oriental (Eastern Mediterranean Regional Office); SEAR = Escritório Regional do Sudeste Asiático (South East Asia Regional Office); EUR = Europa; AMR = América; AFR = África

A incidência anual estimada de novas infecções sintomáticas é de 1 a 3 casos para 100.000 pessoas, mas foram relatadas taxas acima de 20 para 100.000. A incidência real de novas infecções é obviamente muito mais alta (a maioria dos casos é assintomática). A incidência está diminuindo por duas razões: (a) a transmissão por hemoderivados foi reduzida a quase zero; (b) precauções universais reduziram a transmissão em ambientes médicos.

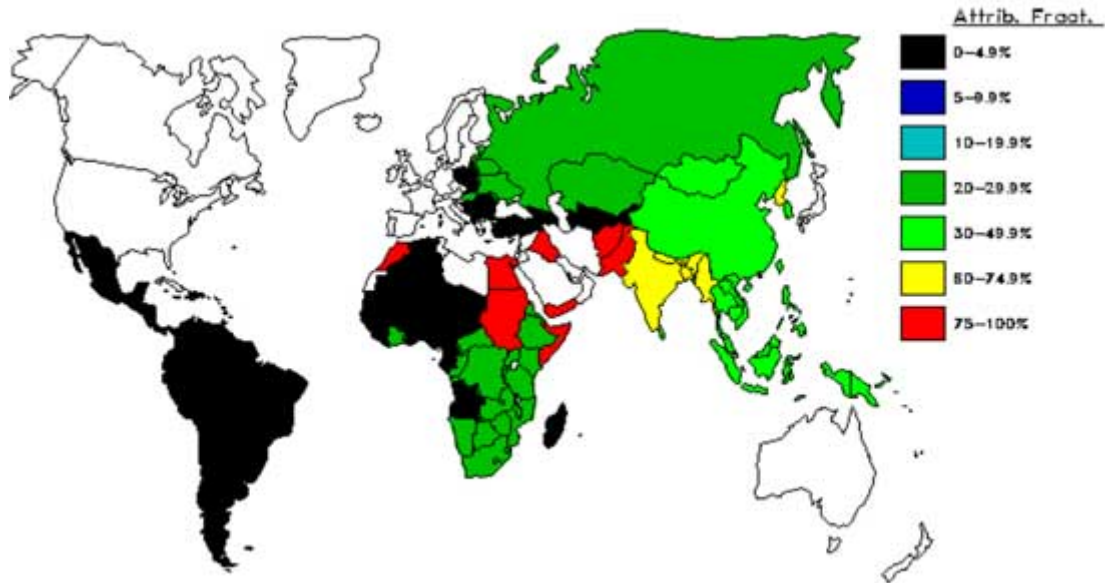


Figura 4. Epidemiologia do VHC - Frações Atribuíveis em %.

Aproximadamente 3% da população mundial está infectada com o VHC, um total de cerca de 170 milhões de pessoas. Nos EUA, cerca de 4 milhões de pessoas foram infectadas pelo VHC, e destas 2,7 milhões teriam infecção crônica.

5.3. Fatores de Risco e Transmissão

A transmissão é de sangue para sangue. Como infecção por via sangüínea, o VHC potencialmente pode ser transmitido por via sexual, especialmente em indivíduos com outras doenças sexualmente transmissíveis.

A transmissão perinatal é de cerca de 5%, muito inferior às taxas do HIV e VHB.

A amamentação não é arriscada. Trabalhadores da saúde correm risco, principalmente de transmissão nosocomial (acidentes com agulhas contaminadas têm 3% de risco de infecção); também tem maior risco a população carcerária e a de países de alta endemicidade.

O CDC (Center for Disease Control) sugere os seguintes grupos de risco e categorias:

Tabela 2. Riscos para o VHC

PESSOAS	RISCO DE INFECÇÃO	RECOMENDAÇÃO DE TESTE?
Usuários de drogas endovenosas e de agulhas usadas e não esterilizadas	Alto	Sim
Receptores de fatores de coagulação fabricados antes de 1987 (anterior à inativação por calor)	Alto	Sim
Pacientes em hemodiálise	Intermediário	Sim
Receptores de sangue e/ou órgãos sólidos antes de 1992	Intermediário	Sim
Pessoas com doença hepática sem diagnóstico etiológico	Intermediário	Sim

Bebês de mães infectadas	Intermediário	Após 12 a 18 meses de idade
Trabalhadores de saúde e segurança pública	Baixo/intermediário	Apenas após exposição conhecida
Pessoas com múltiplos parceiros sexuais	Baixo	Não*
Pessoas com parceiro sexual fixo único infectado	Ainda mais baixo	Não*

O risco nosocomial é de cerca de 1% - endoscopia, frascos de múltiplas doses e cirurgia. Pessoas com doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo as mais comuns, como herpes, representam um grupo de risco adicional. Outras atividades de risco incluem inalação de cocaína, tatuagem, piercings, causas iatrogênicas (equipamento contaminado), cicatrizes tribais e cerimônias de circuncisão em massa.

5.4. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial

Após a exposição inicial, o RNA VHC pode ser detectado no sangue dentro de 1 a 3 semanas. Anticorpos contra o VHC são detectados por imunoenensaio enzimático (enzyme immunoassay - EIA) em apenas 50 a 70% dos casos quando os sintomas começam, crescendo para mais de 90% após 3 meses.

O dano celular hepático se manifesta após 4 a 12 semanas com a elevação dos níveis de ALT. A infecção aguda pode ser severa, mas raramente é fulminante. Estudos demonstraram que o risco de hepatite fulminante é inferior a 1%.

Os testes de rastreamento mais utilizados para o VHC são baseados em ensaios imunossorventes ligados a enzima (ELISA, EIA). A infecção pelo VHC pode ser diagnosticada pela presença do anti-VHC no soro, mas os testes sorológicos frequentemente não se tornam positivos até 3 meses após a infecção aguda. A pesquisa do RNA VHC é o melhor teste para o diagnóstico da hepatite C aguda, particularmente se seguido pela soroconversão do anti-VHC.

Testes de reação em cadeia de polimerase (polymerase chain reaction - PCR) detectam o RNA VHC no soro em 1 a 2 semanas após a infecção. O ELISA para o anticorpo tem 97% de sensibilidade.

O anticorpo pode ser indetectável no sangue por até 8 semanas após a infecção e a hepatite C aguda geralmente é subclínica (fase de janela). O anticorpo não confere imunidade.

Recentemente, a indústria tem desenvolvido um protótipo de ensaio elaborado para detectar e quantificar a proteína antígeno do núcleo (core) do vírus (VHCcoreAg) no soro e plasma, na ausência de anti-VHC.

Investigações mostram que o teste para o VHCcoreAg permite a detecção da infecção pelo VHC cerca de 1,5 meses antes de testes de rastreamento do anti-VHC e uma média de apenas dois dias após a detecção quantitativa do RNA VHC em amostras individuais.

5.4.1. Testes sanguíneos para a hepatite C aguda

Anti-VHC:

- PCR - RNA VHC

Nota: O anti-VHC não mostra se a infecção é nova (aguda), crônica, ou se não está mais presente.

Testes qualitativos para a detecção de presença ou ausência de vírus (RNA VHC)

- Reação em cadeia de polimerase genérica;
- Amplicor VHC.

Testes quantitativos para a detecção do título do vírus (RNA VHC)

- Amplicor HCM Monitor;
- Quantiplex RNA VHC (bDNA);
- TMA (mais sensível).

5.5. Gerenciamento da Hepatite C Aguda

Indicações de tratamento:

- Soroconversão para RNA VHC ou VHCcoreAg positivos.

A identificação precoce da infecção pelo VHC é importante, pois há evidências de que a intervenção precoce com interferon alfa padrão pode reduzir significativamente o risco de infecção crônica, de 80% para 10%. Não há profilaxia pré-exposição para o VHC.

5.6. Prevenção

Imunoglobulinas são ineficazes na prevenção da infecção pelo VHC. Não há imunização efetiva ativa ou passiva. Mudanças comportamentais e limitação a exposições de risco oferecem a melhor chance de prevenção primária.

5.7. O Futuro

a) Prevenção

Um objetivo importante é o desenvolvimento de uma vacina para o VHC que induza imunidade celular. Vacinas - tanto terapêuticas quanto profiláticas, estão em fase inicial de desenvolvimento.

b) Tratamento da hepatite C aguda

Estudos futuros devem ser maiores e mais baseados em evidências, focando na eficácia dos interferons peguilados e quando o tratamento deve ser iniciado:

- Iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico, ou;
- Atrasar o início do tratamento por 2 a 4 meses para evitar o tratamento daqueles com recuperação espontânea (apenas em 10% a 20% dos casos).

5.8. Informação Adicional

Referências para hepatite C aguda:

1. [NIH Consensus paper HCV?](#)
2. Therapy of Acute Hepatitis C; Alberti et al; Hepatology 2002;36;s195-s200.
[Pubmed-Medline](#)

3. Centers for Disease Control

6. Hepatite D Aguda

6.1. Patogênese e Causa Natural

O VHD ocorre apenas concomitantemente ao VHB

O vírus da hepatite D (VHD) é um vírus RNA incompleto (com uma única cadeia de RNA) da família Deltaviridae. Por ser incompleto, necessita do antígeno de superfície do VHB para transmitir seu genoma de célula para célula. Portanto, só ocorre em pessoas positivas para o HBsAg.

O tempo médio de incubação varia de 60 a 90 dias, mas pode variar até 30 a 180 dias.

Como o VHD depende completamente do VHB, a duração da infecção é totalmente determinada pela duração da infecção pelo VHB. A replicação do VHB é suprimida na maioria dos infectados pelo VHD. A infecção pelo VHD pode ocorrer tanto como uma co-infecção com o VHB quanto uma superinfecção naqueles com hepatite B crônica.

- Co-infecção:
 - Doença aguda severa;
 - Baixo risco de infecção crônica;
 - Indistinguível da hepatite B aguda.
- Superinfecção:
 - Geralmente desenvolve exacerbação aguda da hepatite crônica;
 - Alto risco de doença hepática crônica.

6.2. Epidemiologia - Prevalência e Incidência

Há uma redução progressiva na prevalência da hepatite D tanto aguda quanto crônica na região do Mediterrâneo e muitas outras partes do mundo, atribuída ao declínio da prevalência de portadores do HBsAg na população geral. A incidência do VHD na população italiana geral caiu de 3,1/1.000.000 em 1987 para 1,2/1.000.000 em 1992. No entanto, novos focos de alta prevalência do VHD continuam sendo identificados, como é o caso da ilha de Okinawa no Japão, certas áreas da China, norte da Índia e Albânia. Não há dados disponíveis de prevalência global.

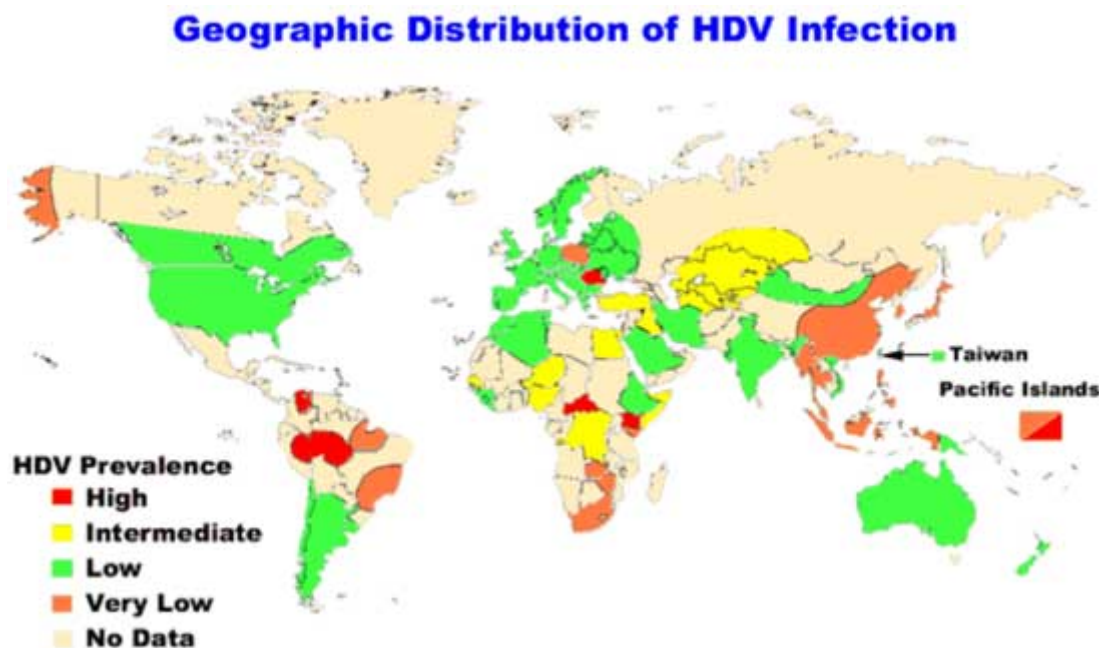


Figura 5. Epidemiologia do VHD.

6.3. Fatores de Risco e Transmissão

Modos de transmissão:

- Exposição percutânea:
 - usuários de drogas injetáveis
- Pela mucosa;
- Contato sexual.

O modo de transmissão do VHD é similar ao do VHB.

O risco de hepatite fulminante na co-infecção é de 5%. Se não ocorrer, o prognóstico geralmente é bom. O prognóstico da superinfecção é variável. Dados sugerem que em média a doença hepática crônica é mais severa, mas isso não ocorre em todos os casos.

6.4. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial

Durante a infecção aguda, o VHD_{Ag} e o RNA-VHD (PCR) aparecem precocemente e o anti-VHD da classe IgM surge depois.

Pode demorar até 30 a 40 dias após os primeiros sintomas antes que o anti-VHD possa ser detectado.

6.4.1. Sorologia no caso de co-infecção

O curso sorológico da infecção pelo VHD varia dependendo de se o vírus foi adquirido como uma co-infecção com o VHB ou como superinfecção em um indivíduo já portador do VHB. Na maioria dos co-infetados VHB-VHD, tanto os anticorpos anti-VHD IgM quanto os IgG são detectáveis no curso da infecção. No entanto, em cerca de 15% dos pacientes, a única evidência da infecção pelo VHD pode ser a detecção do anti-VHD IgM isoladamente durante

o período agudo inicial da doença e do anti-VHD IgG isoladamente durante a convalescença. O anti-VHD geralmente declina para níveis subdetectáveis após a resolução da infecção e não há nenhum marcador sorológico que persista para indicar que o paciente já esteve infectado pelo VHD. O antígeno da hepatite delta (HDAg) pode ser detectado no soro em apenas cerca de 25% dos pacientes com co-infecção VHB-VHD. Quando o HDAg é detectável, geralmente desaparece junto com o HBsAg e a maioria dos pacientes não desenvolve infecção crônica. Testes para o anti-VHD IgG não estão mais comercialmente disponíveis nos EUA e Europa, portanto nem sempre é possível confirmar o diagnóstico.

Testes para o anti-VHD IgM, HDAg e RNA-VHD por PCR estão disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa.

6.4.2. Sorologia em caso de superinfecção

Em pacientes com infecção crônica pelo VHB que são superinfectados pelo VHD, geralmente há várias características sorológicas, incluindo: 1) o título de HBsAg declina no momento em que o HDAg aparece no soro, 2) o HDAg e o RNA-VHD permanecem detectáveis no soro porque a infecção crônica pelo VHD geralmente ocorre na maioria dos pacientes com superinfecção, ao contrário da co-infecção, 3) são detectados altos títulos de anti-VHD IgM e IgG, que persistem indefinidamente. A replicação do VHB geralmente está suprimida.

6.5. Gerenciamento da Hepatite D Aguda

Não há nenhum tratamento específico disponível. Relatou-se algum sucesso com o inibidor da polimerase viral foscarnet.

6.6. Prevenção

- A co-infecção VHB-VHD é prevenida pela vacinação contra o VHB;
- Superinfecção VHB-VHC na infecção pelo VHB;
- Educação para reduzir comportamentos de risco em portadores crônicos do VHB.

A co-infecção com o VHD pode ser prevenida pela profilaxia pré ou pós-exposição ao VHB.

6.7. O Futuro

Não se sabe se serão desenvolvidos novos testes para o antígeno delta.

6.6. Informação Adicional

Hiperlinks para hepatite D aguda:

1. [CDC information](#)
2. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsrncs20011.html/index.html>

7. Hepatite E Aguda

7.1. Patogênese e Causa Natural

O vírus da hepatite E (VHE) é um vírus do tipo RNA da família Caliciviridae.

A principal característica é que - como a hepatite A - é autolimitada. A conduta na hepatite E, portanto, deve ser de suporte. Geralmente não são necessárias admissão hospitalar ou medicações, exceto em gestantes e naqueles com doença hepática crônica prévia.

O tempo de incubação médio para o VHE é de 40 dias, podendo variar entre 15 a 60 dias.

A taxa de mortalidade média geral é de 1 a 3%. Em gestantes, é de 15 a 25%.

A apresentação clínica da hepatite E é a mesma da A.

A infecção pelo VHE é autolimitada e não requer tratamento.

7.2. Epidemiologia - Prevalência e Incidência

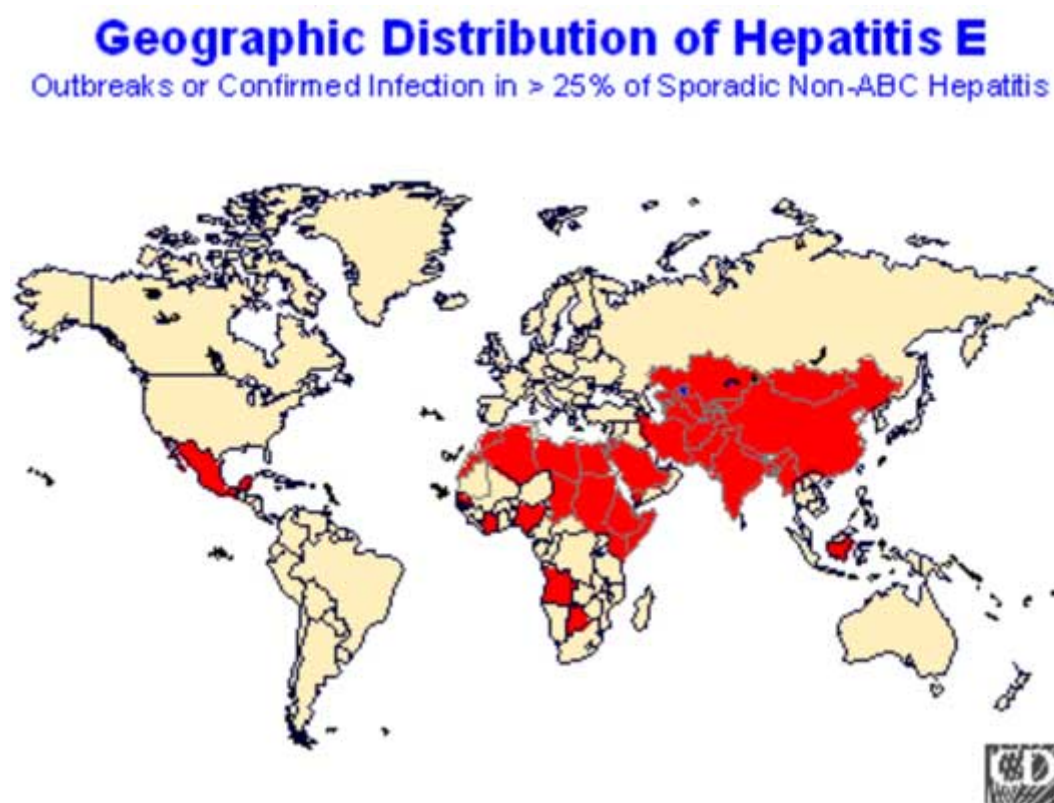


Figura 6. Epidemiologia do VHE.

Surtos de hepatite E têm ocorrido em uma ampla área geográfica, principalmente em países em desenvolvimento com saneamento inadequado. O reservatório do VHE nessas áreas é desconhecido. A ocorrência de infecções esporádicas em humanos pode manter a transmissão durante períodos interepidêmicos, mas é possível que exista um reservatório não humano. Nos Estados Unidos, Europa e outras áreas não endêmicas, onde não têm sido relatados surtos epidêmicos de hepatite E, encontra-se uma baixa prevalência do anti-VHE (<2%) em populações sadias. A fonte da infecção dessas pessoas é desconhecida.

* Nota: O mapa da infecção pelo VHE generaliza os dados disponíveis e os padrões podem variar nos países.

7.3. Fatores de Risco e Transmissão

O vírus da hepatite E é transmitido principalmente pela via orofecal, sendo que a fonte mais comum de infecção é a água de beber contaminada por fezes. A transmissão pode ocorrer verticalmente. A transmissão direta entre pessoas é mínima. Não foi demonstrada transmissão por via sanguínea.

O VHE foi implicado em grandes epidemias na Ásia, África e México.

Adultos jovens (20 a 40 anos) são mais afetados, mas o prognóstico geralmente é bom, com exceção da infecção em gestantes.

7.4. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial

Foram desenvolvidos ensaios para a detecção de anticorpos IgM e IgG para o antígeno VHE, mas não estão amplamente disponíveis comercialmente.

O vírus pode ser identificado nas fezes, bile e citoplasma dos hepatócitos.

Há teste sorológico disponível para o VHE.

Informações adicionais estão disponíveis em centros de Controle de Doenças (CDCs) e no Instituto Nacional de Saúde (NIH) nos EUA. Clique aqui ([CDC](#))

7.5. Gerenciamento da Hepatite E Aguda

O tratamento é apenas de suporte. Gestantes são uma categoria de risco especial.

Gestantes com hepatite E aguda têm risco de hepatite fulminante em torno de 15%. A mortalidade é alta, variando entre 5 e 25% em diferentes estudos.

A infecção pelo VHE no terceiro trimestre de gestação está relacionada a óbito em até 25% dos casos.

7.6. Prevenção

O melhor modo de evitar a infecção pelo VHE é evitar o consumo de água não tratada.

Evitar o consumo de água ou gelo de pureza desconhecida, frutos do mar crus e alimentos lavados em água contaminada. Atualmente, não há nenhuma vacina comercialmente disponível contra o VHE.

7.7. O Futuro

Água potável segura e boas condições de saneamento são os fatores chave para a erradicação da infecção pelo VHE.

7.8. Informação Adicional

Hiperlinks para hepatite E aguda:

1. [CDC](#)
2. <http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsredc200112.html/index.html>

3. Aggarwal, R. and Krawczynski, K. Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. J Gastroenterol Hepatol, 15: 9-20, 2000.
[Pubmed-Medline](#)
4. http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsredc200112.html/surveillance/epidemiology_map.html

7.9. Resumo

A hepatite E ocorre em epidemias anuais, geralmente durante a estação de chuvas, e está associada principalmente com água de beber contaminada com fezes; exceções são epidemias por alimentos (frutos do mar crus ou não cozidos). Epidemias e casos esporádicos tem sido descritos no sudeste e região central da Ásia, Oriente Médio, África meridional e ocidental e América do Norte. Epidemias de hepatite E são mais comuns em partes do mundo com clima quente e raras em clima temperado. Evidências preliminares indicam que até 40% das hepatites agudas no Egito são causadas pelo VHE e que a hepatite E seja responsável por até 70% das hepatites agudas em países como Arábia Saudita, Vietnã, Indonésia, Malásia e Nepal.

8. Referências de Literatura

1. [EASL HBV Consensus Paper](#)
2. [NIH Consensus paper HCV](#)
3. [BMJ 2001;322;151; Acute Hepatitis.](#)
4. D Lavanchy ;Journal of Gastroenterology and Hepatology;2002;17;s452-s459.
[Pubmed-Medline](#)

9. Websites Úteis

The American Association for the Study of Liver Diseases	www.aasld.org/
The Virus Hepatitis Network	www.hepnet.com
The American Liver Foundation	www.liverfoundation.org
American College of Gastroenterology	www.acg.gi.org
American Hepato-Pancreato-Biliary Association	www.ahpba.org
European Association for the Study of the Liver	www.easl.ch
International Liver Transplantation Society	www.ilts.org
Hepatitis Foundation International	www.hepfi.org/
The Viral Hepatitis Prevention Board	www.vhpb.org
SIGN (Safe Injection Global Network)	www.injectionsafety.org

10. Questões e Sugestões

Convite para Comentários

O Comitê de Diretrizes Práticas agradece quaisquer comentários, dúvidas e sugestões. Por favor, não hesite em clicar no botão abaixo e compartilhar conosco suas opiniões e experiência com essa condição. Juntos, podemos fazer melhor!

guidelines@worldgastroenterology.org