

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz

Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio- EPSJV

Curso técnico de Laboratório em Bodiagnóstico em Saúde

Viviane Silva Gomes

Sintomas e possíveis tratamentos da hepatite B crônica

Rio de Janeiro

Dezembro de 2007-10-29

Viviane Silva Gomes

Sintomas e possíveis tratamentos da hepatite B crônica

Monografia apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, como requisito parcial para conclusão do curso de técnico de laboratório em biodiagnóstico em saúde.

ORIENTADORA: Maria Beatriz Siqueira Campos Oliveira

Rio de Janeiro

Dezembro de 2007

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar a Deus, por ter me dado força e determinação, por me guardar e me ajudar, pois sem ele eu não conseguiria ter chegado até aqui.

Agradecer aos meus Pais, pelo apoio e incentivo durante toda minha vida, e pelo exemplo de garra e força que eles demonstraram até hoje. Que Deus os abençoe eternamente.

A todos os professores e funcionários da EPSJV, que me receberam de braços abertos, em especial, minha orientadora Maria Beatriz, pela paciência e dedicação ao me ajudar na confecção desta monografia.

Dedicar também ao meu Tio “André Luis”, que durante todos os anos de minha vida, tem me ajudado, e me incentivado a crescer como pessoa.

A minha irmã, que amo muito e que tanto lhe quero bem.

E finalmente aos meus amigos que acreditam e torcem pelo meu sucesso.

Não se deixe hipnotizar, mistificar, enganar, pelas repetidas afirmações acerca das maravilhas do método científico. Ele é muito importante. Sem anzóis não há peixes. Cuidado, entretanto, com a arrogância do pescador que, com um peixinho na mão, pretende haver desvendado o mistério da lagoa escura. (Rubem Alves)

Resumo

Nossa pesquisa tem por objetivo elucidar alguns pontos da Hepatite B crônica, tais como, a fisiologia da doença, sintomatologia, transmissão e tratamento. A pesquisa foi feita através de revisão bibliográfica com uma abordagem qualitativa, onde destacamos as categorias transmissão, sintomas e tratamento. A hepatite crônica é definida como uma reação inflamatória crônica do fígado que persiste sem melhora por no mínimo seis meses. As hepatites virais vêm nos últimos anos constituindo um grave problema de saúde pública pelo fato de que, muitas pessoas desconhecem a doença, e principalmente seus riscos. As hepatites virais por serem doenças infecciosas, de transmissibilidade inter-humana, evoluções agudas ou crônicas podem levar a um agravo significativo, tais como: cirrose e câncer hepático. O vírus da hepatite B está presente no sangue, saliva, líquido seminal, secreções vaginais, sangue menstrual, suor, leite materno, lágrima e urina indivíduos infectados (Boag, 1991). O vírus é transmitido eficientemente por numerosas rotas, incluindo transmissão horizontal, percutâneas e exposições da mucosa ao sangue ou a outros fluidos corporais, (Castro, 2001). O HBV provoca infecções que vão desde formas subclínicas (ocorrendo na maioria dos casos), hepatite aguda, passando por hepatite crônica, cirrose hepática e hepatocarcinoma, até um quadro de falência hepática fulminante e morte. O vírus por si só não é citopatogênico, sendo o dano causado por sua infecção resultado da própria resposta imune do hospedeiro direcionada a hepatócitos infectados. O tratamento da hepatite B crônica visa suprimir a replicação viral e reduzir a lesão hepática, prevenindo a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. Espera-se que, com efeitos sustentados, a progressão para cirrose e hepatocarcinoma seja atrasado ou pare. Atualmente, há três tratamentos com eficácia comprovada para a hepatite B crônica em uso no Brasil: interferon-alfa-1b; lamivudina; adefovir dipivoxil; interferon peguilado, entecavir, telbivudina e outros ainda estão em estudo. Para fins de tratamento, considera-se que o PCR (que faz a contagem de vírus no sangue) seja o método mais adequado para avaliar a replicação (multiplicação) viral no sangue. Valores acima de 100.000 cópias/mL são indicativos de replicação, enquanto que indivíduos com valores abaixo desse são portadores inativos (Raj, 2001).

Palavras-chave: Hepatite B crônica, sintomas, tratamento e transmissão.

Sumário

INTRODUÇÃO.....	7
O QUE É HEPATITE	8
• Hepatite alcoólica	9
Hepatite por drogas	10
• Hepatites virais	11
HEPATITE A	12
HEPATITE B	13
HEPATITE C	14
HEPATITE D	15
HEPATITE E	17
HISTÓRICO DA HEPATITE B	18
TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B	19
IMUNOPATOLOGIA	20
HEPATITE B CRÔNICA	21
HEPATITE B CRÔNICA E O HEPATOCARCINOMA	23
SINTOMATOLOGIA	24
TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma enfermidade para a qual não existe tratamento curativo efetivo, e que pode, em longo prazo, determinar graves conseqüências, como o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepático. A transmissão por hepatite B se dá por intermédio do contato com fluidos corporais de indivíduos portadores do VHB, ao que se segue um período médio de incubação de 120 dias.

A 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 qual o tipo de hepatite crônica o paciente possui. Para tanto, é necessária a realização de biópsia hepática e a devida classificação anatomopatológica. Classicamente as hepatites crônicas foram divididas em dois tipos: hepatite crônica persistente e hepatite crônica ativa (agressiva). Mais tarde, uma terceira categoria _ hepatite crônica lobular_ foi caracterizada. Em termos práticos, do ponto de vista anatomopatológica, a hepatite crônica persistente é considerada patologia benigna que se caracteriza por processo inflamatório confinado aos espaços-porta (Ferreira, 2000).

A infecção aguda é sintomática em 50% dos casos em adultos, enquanto as crianças são assintomáticas na sua grande maioria. Os quadros de infecção aguda em adultos tendem a evoluir para a resolução da infecção, com a eliminação do antígeno de superfície do VHB (HbsAg) da circulação sanguínea, redução de anticorpos séricos contra o antígeno da superfície do VHB (anti-HBs) e estabelecimento de imunidade específica para hepatite B. Entre tanto, em 1% a 2% destes indivíduos pode-se observar a ocorrência de hepatite aguda fulminante. Além disso, aproximadamente 10% das infecções agudas progridem para a infecção crônica, caracterizada pela persistência do HbsAg no soro do paciente por mais de seis meses.

Dentro desse contexto, as hepatites virais vêm nos últimos anos constituindo um grave problema de saúde pública pelo fato de que, muitas pessoas desconhecem a doença, e principalmente seus riscos. As hepatites virais por serem doenças infecciosas, de transmissibilidade inter-humana, evoluções agudas ou crônicas podem levar a um agravo significativo como: cirrose e câncer hepático.

Nossa pesquisa tem por objetivo elucidar alguns pontos da Hepatite B crônica, tais como, a fisiologia da doença, sintomatologia, e tratamento. A pesquisa foi feita através de revisão bibliográfica com uma abordagem qualitativa, onde destacamos categorias, transmissão, sintomas e tratamento que foram analisadas à luz do referencial teórico.

O QUE É HEPATITE?

Hepatite é o nome dado àquelas doenças conseqüentes a uma agressão ao fígado, causado por vários agentes, que podem ser bacterianos, virais ou tóxicos e que lesam as células hepáticas (hepatócitos) e os canais biliares que conduzem a bÍlis e sua circulação sanguínea.(Leonel, 2002). A hepatite pode ser classificada em aguda e crônica, sendo que essa última é representada por um processo inflamatório que dura mais de seis meses, porém a cronificação não ocorre em todos os casos. Na fase aguda da agressão, o paciente pode apresentar sintomas tais como: febre, cansaço físico, dores musculares, náuseas, vômitos, icterícia (cor amarela da pele, conjuntivas amareladas), urina escura como coca-cola, fezes esbranquiçadas e coceira no corpo.

Em relação ao diagnóstico, é importante que ele seja feito através de uma conversa detalhada com o paciente, interrogando sobre o que ele tem e sente, especificando também os acontecimentos de sua vida, tais como:

- Se teve contato com doente com hepatite;
- Se faz tratamento dentário;
- Se recebeu transfusão de sangue;
- Se submeteu a transplante de órgão;
- Se usa drogas, principalmente injetáveis;
- Se tem relações homossexuais;
- Se pratica sexo oral ou anal, etc.

Ao histórico do paciente, soma-se um exame físico bem feito, verificando se o fígado apresenta-se aumentado e doloroso a palpação (o que acontece se é hepatite aguda), se o baço está aumentado, se existe gânglios, se há anemia, icterícia e febre. Os sintomas da hepatite normalmente independem do seu tipo, por isso é muito importante que eles estejam associados a anamnese, ou em outras palavras, deve-se fazer uma entrevista ao paciente que busca lembrar todos os fatos que se relacionam com a doença, dessa forma podemos distinguir os diferentes tipos de hepatites: alcohólica, por drogas, por parasita, auto-imune e por vírus.



www.fiocruz.br/biosseguranca

Hepatite alcohólica

O álcool é hepatotóxico, podendo levar a lesões agudas no fígado, com quadro semelhante ao das hepatites virais. O diagnóstico é feito apenas através da biópsia do fígado, apresentando degeneração e balonização dos hepatócitos, necrose, infiltramento inflamatório com predominância de neutrófilos e fibrose peri-celular e peri-venular (Leonel, 2002). Segundo este autor (2002) o paciente que continuar consumindo álcool poderá vir a ter uma evolução antecipada de cirrose hepática. Entretanto, a hepatite alcoólica tanto pode instalar-se em fígado não cirrótico como pode estar superposta em pacientes com arquitetura hepática alterada pela formação de módulos de regeneração envoltos em fibrose.

Estudos têm demonstrado maiores taxas de infecção pelo vírus C entre os pacientes alcoolistas, com variações entre 32% naquelas com doença hepática induzida pelo álcool a índices menores, próximos de 16%, em indivíduos somente com abuso de álcool. Assim, maiores prevalências são encontradas nos alcoolistas que apresentam cirrose avançada e suas complicações (Teixeira, 2005)

Hepatite por drogas

Cerca de 10% das hepatites não virais são causadas por drogas (ou medicamentos), e aumenta em até 40% nos indivíduos acima de 50 anos. O quadro clínico da hepatite por drogas é pouco expressivo, e na grande maioria das vezes o diagnóstico é feito quando o indivíduo se submete a um check-up bioquímico do sangue.

O desenvolvimento de hepatite pelo uso de medicamentos vai depender da dose utilizada e da suscetibilidade individual. Vários medicamentos de uso comum podem causar hepatite, como: paracetamol (o principal, especialmente na Inglaterra), eritromicina, tetraciclina, anabolizantes, amiodarona (usado para tratar arritmia cardíaca), clorpromazida, amoxicilina, ácido clavulânico, fenacetina, tetraciclina, entre outras.

Segundo Oliveira (2006) o uso de corticoesteróides, efetuado com o objetivo de bloquear os mecanismos imunológicos subjacentes, está descrito na literatura em poucas situações, sendo necessários mais dados para o considerar válido na terapêutica das hepatites medicamentosas, sobretudo nos casos de evolução arrastada após suspensão do fármaco, ou naqueles que desenvolvem um curso fulminante.

Hepatites virais

Hepatite por vírus é uma doença infecciosa aguda que acomete particularmente o fígado (Silva, 1986). Atualmente podemos destacar como causador da hepatite, quatro tipos de vírus. São eles: o tipo A, B, C e o D, não se esquecendo também do tipo E e G. Até poucos anos, quando a hepatite não se enquadrava em nenhum dos marcadores existentes para hepatite viral, e não se detectava nenhuma outra causa para sua etiologia, ela era denominada hepatite “não-A, não-B”, isto é, por alguns vírus ainda não haviam sido identificados. Hoje já se detecta o anticorpo para a hepatite C e, portanto, ela saiu deste grupo, o que diminuiu muito as chamadas hepatites “não-A, não-B”. Também a hepatite E e a hepatite G já não fazem mais parte desse grupo.(Leonel, 2002).

Outros vírus também podem produzir hepatites agudas, que por vezes se assemelham clínica e bioquimicamente aos tipos A, B e C. Essas hepatites, embora pouco freqüentes, devem entrar no diagnóstico diferencial. Alguns exemplos desses agentes etiológicos podem ser: o vírus Epstein- Bar (mononucleose), o citomegalovírus e o vírus da febre amarela.

Segundo Silva (1986), a etiologia da hepatite por vírus ficou melhor conhecida depois que se verificou ser o antígeno Austrália, descrito por Blunberg indicador da infecção pelo vírus da hepatite B. A técnica de imunoeletromicroscopia permitiu estudar as características morfológicas desse vírus e também demonstrar a presença do vírus da hepatite A nas fezes de pacientes em fases iniciais da doença.

Hepatite A

A hepatite A é conhecida desde as antigas civilizações chinesa, grega e romana, mas o primeiro relato escrito se deu no século 18. O agente é um Picornavírus, do Gênero Hepatovírus e o RNA viral possui fita simples. Existem sete genótipos (Pereira & Gonsalves, 2003). O modo de transmissão ora-fecal desse tipo de hepatite é típico de áreas menos desenvolvidas, como más condições de higiene e falta de saneamento básico. Nesses locais, incluindo a maior parte do Brasil, predomina as crianças pequenas (2 a 6 anos), porém indivíduos que não tiveram a doença quando crianças, podem adquiri-la em qualquer idade.

Os sintomas iniciais são variáveis, podendo ocorrer mal-estar generalizado, dores no corpo, dor na parte superior do abdome, dor de cabeça, cansaço fácil, falta de apetite, febre e icterícia. A urina fica escura, amarronzada, semelhante a chá forte ou coca-cola. As fezes claras podem ficar tão claras quanto massa de vidraceiro. A evolução geralmente é benigna, com alívio dos sintomas em 2 a 3 semanas e a resolução total e cura ocorrem em torno de 2 meses (Leonel, 2002).

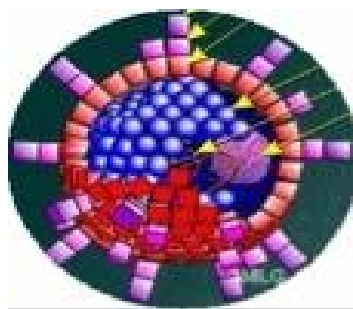
O vírus da hepatite A, é de distribuição mundial e nunca evolui para forma crônica. Tem um período de incubação de 28 a 45 dias e, em geral, a doença dura entre 40 e 90 dias, sendo raro os casos de evolução até 6 meses. O diagnóstico é feito pela detecção do anticorpo HAV-IgM. Após a cura detecta-se o anticorpo HAV-IgG. No tratamento não há medicação específica. Quando necessário, usam-se remédios contra enjôo, dor e febre. É importante o uso de água tratada ou fervida para fins alimentares, além de seguir recomendações quanto a proibição de banhos em locais com água contaminada e o uso de desinfetantes em piscinas.

Hepatite B

É uma doença viral que cursa de forma assintomática ou sintomática (até formas fulminantes). Na forma aguda os sintomas vão desaparecendo paulatinamente. Algumas pessoas desenvolvem a forma crônica, mantendo um processo inflamatório hepático por mais de seis meses. Isto acontece com 5% a 10% dos adultos infectados e 90% a 95% dos recém-nascidos filhos de mãe portadoras do vírus da hepatite B. Portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida evoluem para cronicidade com maior frequência.(Ministério da Saúde, 2006).

A HBV é o protótipo da família Hepadnaviridae constituído de DNA. Esta família compreende dois gêneros: Orthopadnavirus e Avihepadnavirus. Os vírus classificados no primeiro gênero infectam o homem e primatas superiores (HBV), marmotas (WHV) e esquilos (GSHV/ASHV). Em 1998, Lanford e colaboradores, isolaram de um primata do novo mundo (*Lagothrix lagothricha*), um novo representante desse gênero, denominado e “WMHBV-Woolly monkey hepatitis” (Castro, 2001).

O genoma do HBV é constituído de DNA circular, relaxado, parcialmente duplo, contendo aproximadamente 3.200 pares de bases. Sua transmissão é de via parenteral, sexual e perinatal. A incubação do vírus da hepatite B é de 4 a 12 semanas, a viremia de 1 a 3 semanas, e entre a segunda e a 16ª aparecem os antígenos HbsAg e Anti-Hbc IgM. Em relação ao diagnóstico e as possíveis formas de tratamento da hepatite B, serão abordados ao longo dessa pesquisa.



Henriques & Martins, 2002 - Universidade de Évora

Hepatite C

A hepatite C é uma inflamação do fígado causada pelo vírus da hepatite C (VHC ou HCV), transmitido através do sangue contaminado, havendo controvérsias sobre a transmissão sexual e materno-fetal. Essa inflamação ocorre na maioria das pessoas que adquire o vírus, dependendo da intensidade e tempo de duração, pode levar a cirrose e câncer do fígado. A infecção aguda da hepatite C é menos sintomática, que os demais vírus da hepatite, devido a uma resposta imunológica inadequada no organismo. Antes da descoberta deste vírus, esta hepatite era classificada como hepatite não-A, não-B (Leonel, 2002).

Cerca de 50% dos casos evoluem para cronicidade, e estes após muitos anos podem evoluir para o hepato-carcinoma (câncer do fígado). Identificado apenas em 1989, o vírus da hepatite C representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública nos dias atuais. O desenvolvimento de técnicas laboratoriais que permitem o seu diagnóstico, disponíveis desde 1992, tornou possível estimar em cerca de 170 a 200 milhões de infectados em todo o mundo (Teixeira et al, 2005). Os grupos de maior risco são: receptores de sangue, usuários de drogas endovenosas, pacientes em hemodiálise e trabalhadores da área de saúde.

Entre os indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV), somente uma pequena proporção é constituída de crianças, e há pouca ou nenhuma manifestação dessa infecção durante a infância. Por isso, pouco se sabe sobre a hepatite C em crianças quando se compara ao conhecimento da infecção em adultos.(Teixeira, 2005). O tempo de incubação (entre o contato com o vírus até o desenvolvimento da hepatite aguda) é de 15 a 60 dias, mas a pessoa já pode transmitir a doença mesmo antes disso. Os sintomas comuns são icterícia, fadiga, febre, náusea, vômitos e desconforto em hipocôndrio direito. O diagnóstico é feito através do exame de sangue com pesquisa de anticorpo “HCV” (que leva de 4 a 24 semanas para aparecer no sangue) indicando resultado positivo. O melhor teste é aquele feito pelo PCR (reação em cadeia polimerase) e caso o exame seja positivo, pode se complementar com detecção do RNA do vírus da hepatite C, quantitativo (PCR). Sem dúvida para acompanhamento terapêutico, este é o melhor teste. (Leonel, 2002).

HEPATITE D

È uma doença viral aguda que pode evoluir para forma crônica, apresenta-se como infecção assintomática, sintomática ou como formas gravíssimas, podendo levar ao óbito. O vírus HDV ou delta é altamente patogênico e infeccioso.

O agente delta é um vírus incompleto com genoma RNA, que necessita para sua expressão completa e, portanto, para tornar-se patogênico, do vírus da hepatite B. A partícula delta utiliza como envoltório uma substância com continuação antigênica equivalente ao HbsAg(Schechter,1998).

Na maioria dos casos de co-infecção o quadro clínico manifesta-se como hepatite aguda benigna, ocorrendo completa recuperação em até 95% dos casos. Excepcionalmente, pode levar a formas fulminantes e crônicas de hepatite. Na super infecção o prognóstico é pior, pois o HDV encontra condição ideal para intensa replicação, podendo produzir grave dano hepático e evolução para cirrose hepática. A doença crônica cursa geralmente com períodos de febre, icterícia, epistaxe, astenia, artralgia e principalmente esplenomegalia (Ministério da Saúde, 2005).

O modo de transmissão assemelha-se ao da hepatite B, ou seja, através da via sexual, solução de continuidade (pele e mucosa), transfusões de sangue, hemodiálise sem adequadas normas de biossegurança, transmissão vertical (mãe-filho), procedimentos médicos e odontológicos, acidentes perfuro cortantes, compartilhamento de seringas, e de material para a realização de tatuagens e “piercings” e contatos íntimos domiciliares (compartilhamento de escova dental e laminas de barbear). A transmissão vertical depende da carga viral do HBV. Outros líquidos orgânicos (sêmem, leite materno, secreção vaginal) podem conter o vírus e constituir-se como fonte de infecção.

O período de incubação é de 30 a 180 dias. Em casos de complicações, pode ocorrer evolução para a cronicidade em até 75% dos casos de superinfecção. Se comparada à infecção pelo HBV, na superinfecção ocorre uma evolução em maior velocidade para a cirrose hepática e na co-infecção uma maior probabilidade de quadros fulminantes.

Para o diagnóstico é necessário, exames sorológicos, e o tratamento é complexo e muitas vezes o paciente volta a expressar o RNA-HDV no soro. Não existe tratamento específico para a forma aguda. Na forma crônica pode se tentar terapia com interferon convencional em pacientes com anti-HDV IgM ou HDV-DNA positivo e com ALT/TGO acima de duas vezes o limite superior da normalidade, já os pacientes com a forma fulminante, devem ser encaminhados a centros especializados, onde maiores estudos devem ser realizados para definir uma terapia mais adequada.

HEPATITE E

A hepatite E, é uma doença aguda e autolimitada. Apresenta curso benigno, embora tenha sido descritos casos, principalmente de gestantes, com evolução para forma fulminante. Apresenta-se de forma assintomática (usualmente em crianças) ou com sintomas semelhantes à hepatite A, sendo a icterícia observada na maioria dos pacientes (Ministério da Saúde, 2005).

È considerada uma forma da hepatite não-A, não-B, com transmissão oral-fecal, com algumas características semelhantes a hepatite A., e acredita-se que seja causada por um vírus não envelopado, com características biofísicas semelhantes a os calicivírus, com aproximadamente 32-34 nm.

O quadro sintomatológico compreende vários períodos:

Incubação-que vai de 2 a 9 semanas, com média de 6 semanas;

Ictérico-Além da icterícia, é comum a presença de queixas de colúria, prurido e hipocolia fecal e hepatomegalia. A febre, artralgia, cefaléia tendem a desaparecer nesta fase;

Convalescença-Retorno da sensação de bem-estar: gradativamente a icterícia regride, as fezes e urina voltam a coloração normal. Nos casos típicos, em um mês a remissão completa dos sintomas.

Não existem relatos de evolução para a cronicidade ou viremia persistente. Em gestantes, a hepatite é mais grave, podendo apresentar formas fulminantes.

Não há um tratamento específico para a forma aguda. Se necessário apenas sintomático para náuseas, vômitos e prurido.

HISTÓRICO DA HEPATITE B

Como foi abordada no capítulo anterior, a hepatite viral do tipo B é uma doença infecciosa encontrada no mundo inteiro. Estima-se que mais de 350 milhões de pessoas no mundo, estejam infectados com o vírus da hepatite B (HBV). O HBV causa a hepatite aguda ou crônica, cirrose e hepatocarcinoma (Castro, 2001).

Em 1885, Lurman constatou que após a vacinação contra varíola (vacina preparada com linfa humana), trabalhadores do estaleiro Bremmer se tornaram ictericos, associando essa icterícia a um agente de transmissão parenteral (Castro, 2001). No ano de 1947, MacCallum cunhou os termos hepatite A e hepatite B, para diferenciar os dois tipos distintos de infecções caracterizados na época hepatite infecciosa e sorológica, respectivamente, somente trinta anos depois, essa terminologia foi aprovada pelo comitê de hepatites virais da Organização Mundial de Saúde em 1977 (Oliveira, 2004). Entretanto, foi a partir de 1963 que se iniciou uma série de eventos que resultou na descoberta do vírus da hepatite B (HBV). Baruch S. Blumberg (1964) do National Institute of Health, Philadelphia vinha examinando amostras de sangue de diversas populações envolvidas em estudos de características polimórficas herdadas em diferentes áreas geográficas no mundo. No curso de seus experimentos, que envolviam soros de indivíduos hemofílicos politransfundidos, notou-se que uma amostra de soro de um aborígine australiano havia um antígeno que reagia de forma específica com um anticorpo no soro dos pacientes hemofílicos. Esse antígeno foi

denominado de antígeno Austrália (Blumberg et al. 1965) – atualmente denominado de antígeno de superfície do HBV (HBsAg). Em 1970, Dane e colaboradores, purificaram o HBV a partir do soro de portadores do antígeno Austrália e o virion foi detectado por microscopia eletrônica.

TRANSMISSÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

O vírus da hepatite B está presente no sangue, saliva, líquido seminal, secreções vaginais, sangue menstrual, suor, leite materno, lágrima e urina indivíduos infectados (Boag, 1991). O vírus é transmitido eficientemente por numerosas rotas, incluindo transmissão horizontal, percutâneas e exposições da mucosa ao sangue ou a outros fluidos corporais, (Castro, 2001).

VIAS DE PROPAGAÇÃO: (Silva, 1986)

Sangue e seus derivados:

Um dos maiores modos de propagação é por meio de sangue e derivados por transfusões, inoculação acidental com quantidades mínimas de sangue (intervenções cirúrgicas e odontológicas), injeções, tatuagens, acupuntura, acidentes de laboratório, aparelhos de barba, ou escovas de dente usadas por mais de uma pessoa.

Transmissão perinatal:

A hepatite aguda é por VHB é pouco freqüente na gravidez e pode provocar parto prematuro, se a doença se manifesta no segundo ou terceiro trimestres ou em prazo de dois meses após o parto, há grande risco de infecção na criança. Essa costuma ser anictérica e se reconhece pelo aparecimento de AgHBs, 60 a 120 dias após o parto. A maioria dessas crianças converte-se a portadoras crônicas do VHB (Silva, 1986). A infecção se produz provavelmente durante ou após o parto. Existem dois tipos de infecção, a perinatal, que pode ser definida como aquela que ocorre em qualquer tempo desde o início até o fim o do parto e a pós-natal, quando surge após o nascimento da criança. A transmissão pode ser tanto vertical como horizontal.

Outras vias de transmissão e populações de alto risco:

Outras vias de transmissão podem se dá através da saliva, que contém AgHBs e pode ser infectante, fato comprovado por inoculação em chipanzé e gibão. Como pode haver AgHBs no sêmen, secreções vaginais e no sangue menstrual, é possível que durante o coito o VHB atravesse as superfícies mucosas expostas. Todos esses fatos podem explicar a maior freqüência de hepatite B em familiares de portadores. O AgHBs também foi encontrado em exsudatos serosos de úlceras cutâneas.

IMUNOPATOLOGIA

O HBV provoca infecções que vão desde formas subclínicas (ocorrendo na maioria dos casos), hepatite aguda, passando por hepatite crônica, cirrose hepática e hepatocarcinoma, até um quadro de falência hepática fulminante e morte. O vírus por si só não é citopatogênico, sendo o dano causado por sua infecção resultado da própria resposta imune do hospedeiro direcionada a hepatócitos infectados.

A infecção aguda auto-limitada, a patologia vai de leve a moderada e a replicação viral é efetivamente controlada pelas respostas imunes do hospedeiro com resolução da inflamação hepática. Em alguns casos, essas respostas inflamatórias não-específicas ao vírus são marcadamente ampliadas por determinantes do hospedeiro ou fatores virais ainda desconhecidos, resultando em dano maciço dos hepatócitos e hepatite fulminante. Já a hepatite crônica desenvolve-se a partir de um clearance viralineficiente com o dano hepático contínuo. Em portadores assintomáticos, a tolerância aos antígenos do HBV determina pequeno ou nenhum dano ao fígado infectado.

Uma parcela dos indivíduos infectados pelos vírus que causam as hepatites virais desenvolve alguns sinais clássicos da infecção como icterícia (pele, mucosas e escleróticas amareladas), colúria(urina escura), acolia(fezes esbranquiçadas) e hepatomegalia. Além disso, o indivíduo na fase aguda da doença pode apresentar quadros de anorexia, mal-estar, vômitos e fadiga; sintomas esses que podem confundir o diagnóstico clínico, sendo erroneamente associados a quadros infecciosos diversos, abrangendo desde uma simples gripe até perturbações digestivas graves como gastroenterite, além de diversas outras síndromes virais (Oliveira, 2004).

HEPATITE B CRÔNICA

Cerca de 5 à 10% de adultos portadores da infecção pelo Hbv tornam-se portadores crônicos da doença, podendo desenvolver quadros de cirrose hepática e hepatocarcinoma. Caso a infecção ocorra durante a gestação, parto ou amamentação, a chance da mesma evoluir para cronicidade é de cerca de 85% sendo a manifestação da hepatopatia bem mais precoce (Oliveira, 2004). A hepatite b constitui caso importante de morte, quer por cirrose, quer por carcinoma hepatocelular.

A nível mundial calcula-se em mais de 300 milhões as pessoas cronicamente infectadas com o vírus da hepatite b (VHB), dais quais mais de 250 000 morrem anualmente de doença hepática crônica associada com o VHB (Areias, 1995). A cirrose é a consequência de lesões prolongadas dos hepatócitos, qualquer que seja a sua causa. Os hepatócitos destruídos conduzem ao desenvolvimento de quantidade exagerada de tecido fibroso; produz-se, como consequência, a regeneração dos hepatócitos restantes, devido a fibros. Esta regeneração não leva a constituição de lóbulos normais, mais a formação de nódulos. A cirrose é um processo difuso. Em 2/3 dos portadores crônicos, o fígado ou é normal ou é o local de lesões limitadas ou estáveis, nestes doentes o risco de desenvolvimento ulterior de cirrose é pequeno. Por outro lado, em 1/3 dos portadores crônicos, o fígado é o local de uma hepatite crônica com risco de desenvolvimento ulterior de cirrose.

No decurso da infecção crônica, o VHB não é citopatogênico. As lesões hepatocitárias determinadas pela infecção crônica são a consequência da resposta da imunidade celular dirigida contra os hepatócitos que apresentam à sua superfície antígenos víricos (pensa-se que o antígeno contra o qual a reação imunitária é dirigida é o AgHBc) (Areias,1995)

A infecção crônica pelo VHB compõe-se em três fases sucessivas: Na primeira fase (fase de multiplicação vírica ativa), com duração de um a vários anos, há uma forte multiplicação do VHB, traduzindo uma resposta imunitária celular insuficiente, sendo moderada a destruição dos hepatócitos. Os marcadores séricos, refletindo a multiplicação do VHB (AgHBe e ADN do VHB), estão presente no soro numa porcentagem elevada. Todos os graus de atingimento histológico podem corresponder a esta fase.

Na segunda fase (fase de soroconversão ou de depuração imune com duração de algumas semanas e alguns meses, por vezes de 1 a 2 anos), a resposta imunitária torna-se mais rigorosa, por esta razão, a multiplicação vírica está lentificada. Nesta fase, a destruição dos hepatócitos é mais marcada e existem lesões graves de hepatite crônica. O doente torna-se menos contagioso do que na fase precedente.

Na terceira fase (fase de inatividade vírica), a multiplicação vírica foi interrompida, mas o genoma vírico, foi integrado no genoma do hospedeiro. Não se concentram no soro partículas víricas completas. A destruição dos hepatócitos é pequena, por que o AgHBc, não sendo sintetizado, não aparece mais à superfície dos hepatócitos. A atividade das lesões é pequena ou nula. O doente é pouco ou nada contagioso. O risco de carcinoma hepatocelular, nesta fase da infecção pelo VHB, é particularmente elevado quando já existe uma cirrose hepática.

Durante a terceira fase, pode assistir-se a períodos de reativação de vários meses de várias semanas a vários meses, no decurso dos quais a multiplicação vírica se reinicia. Podem produzir-se lesões hepáticas mais ou menos graves. O doente torna-se então altamente contagioso. Na hepatite crônica pelo VHB, a grande maioria dos casos, após um intervalo de 10 a 40 anos após a infecção inicial, desenvolve-se cirrose hepática. Por outro lado, 20% dos doentes atingidos por cirrose estão ameaçados de carcinoma hepatocelular.

HEPATITE CRÔNICA B E SUA RELAÇÃO COM O HEPATOCARCINOMA

O carcinoma hepatocelular (CHC) desenvolve-se a partir dos hepatócitos. O CHC afeta principalmente homem, chegando a um total de 80 a 90% dos casos, após os 40 a 50 anos. Na maior parte dos casos, o fígado extratumoral desenvolve-se 20 a 40 anos após a infecção inicial. É no curso da cirrose hepática, que a maior parte dos carcinomas hepatocelulares se desenvolvem. A hepatite B crônica é um fator.

A associação entre cirrose e C.H.C nasceu da observação de fígados nodulares comprometidos com o tumor maligno. São inúmeras as referências mostrando a alta incidência de carcinoma hepatocelular (C.H.C) em pacientes portadores de cirrose hepática e de pacientes com essa enfermidade que evoluem com o desenvolvimento de C.H.C. Todavia, essa associação tornou-se mais clara a partir das descobertas dos diversos antígenos de superfície do vírus da hepatite B. O antígeno de superfície do vírus encontra-se frequentemente presente nos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular onde a prevalência de portadores é muito comum (da silva,1986).

Sabe-se da freqüente associação entre o fígado cirrótico e o hepatoma, e chegou até a ser proposta em 1888, uma classificação que divide os tumores hepáticos câncer nodular, câncer maciço e cancer com cirrose.

Foi em 1970 que conseguiu-se colher informações que permitiram associar o então chamado antígeno Austrália com o carcinoma hepatocelular.

Observou-se também que a doença crônica pelo vírus B, e dobra o risco de aparecimento de hepatoma quando comparado a pacientes com hepatite crônica de outra etiologia.

Estudos demonstraram também que a condição de portador do vírus B aumenta duzentas e trinta e uma vezes o risco de hepatoma em relação a população que não apresenta o vírus B. É que o risco é cinco vezes maior nos pacientes B positivos cirróticos.

É importante citar que a hepatite crônica pode evoluir para o hepatocarcinoma sem passar pela fase de cirrose.

SINTOMATOLOGIA

Portador assintomático:

É considerado portador sadio do VHB, o indivíduo cujo soro é reagente para a pesquisa de HbsAg por um período mínimo de seis meses. Esses pacientes podem transmitir o vírus, porém, é assintomático, possui níveis de aminotransferases dentro dos valores normais, marcadores de replicação viral (HBV-DNA, DNA polimerase e antígeno e) negativos, anti-HBC IgM não reagente, histologia hepática normal ou com mínimas alterações e, ainda, HbsAg presente no tecido hepático, com HbcAg negativo. Cerca de 1 à 2% dos pacientes portadores crônicos do VHB vão eliminar HBsAg no soro, anualmente, tornando-se anti-HBs reagentes, e, com isto, eliminando totalmente a infecção pelo HBV.

Cerca de 10% dos doentes adultos com hepatite B e 90% dos infectados no período neonatal não irão eliminar o HbsAg do soro durante dois meses, tornando-se portadores crônicos do VHB. Na realidade, o verdadeiro portador sadio do VHB seria aquele indivíduo em cuja biópsia hepática não se notam alterações inflamatórias ou estas são mínimas (Focaccia, 1998).

Portadores sintomáticos:

Entre os sintomáticos, os sintomas mais freqüentes incluem a sensação de mal-estar generalizado, a inapetência e a fadiga. Algumas vezes, o indivíduo também apresenta uma febre baixa e um desconforto na região abdominal superior. A icterícia pode ou não ocorrer.

Ocasionalmente, podem ocorrer sintomas da hepatopatia crônica. Eles incluem a esplenomegalia (aumento de volume do baço), aranhas vasculares e a retenção líquida. Outros sintomas podem ocorrer, especialmente em mulheres jovens com hepatite autoimune. Esses sintomas podem envolver praticamente qualquer sistema orgânico e incluem a acne, a cessação dos períodos menstruais, dores articulares, a fibrose pulmonar, a inflamação da tireóide e dos rins e a anemia. Embora os sintomas apresentados pelo paciente e as provas de função hepática forneçam informações diagnósticas úteis, a biópsia hepática (coleta de uma amostra de tecido para exame microscópico) é essencial para o estabelecimento do diagnóstico definitivo. O exame microscópico do tecido hepático permite ao médico determinar a gravidade da inflamação e se houve ou não o desenvolvimento de fibrose ou da cirrose. A biópsia também pode revelar a causa subjacente da hepatite.

TRATAMENTO DA HEPATITE

O principal objetivo da terapia para as hepatites crônicas é a erradicação do vírus a fim de evitar a necro-inflamação do fígado, melhorando o prognóstico (Castro, 2001). A terapêutica é indicada para portadores de hepatite crônica que apresentem as seguintes características, definidas pela Portaria 860 de 4/11/2002 do Ministério da Saúde: positividade para HBsAg por mais de 30 mil cópias de HBV-DNA por mL soro, enzimas hepáticas (ALT/TGO) acima de duas vezes do limite superior dos valores de referência, biópsia hepática com atividade inflamatória moderada a intensa e ausência de contra-indicação ao tratamento (Ministério da Saúde,2003).

Duas condutas terapêuticas têm sido usadas para prevenir a replicação viral: os moduladores do sistema imune, como o interferon alfa (IFN) e agentes antivirais na forma de análogos de nucleosídeos (Lamivudina), sendo esta última, empregada como alternativa mais segura e eficaz devido aos significantes efeitos do IFN. Diferentemente do IFN- α , cujo o principal mecanismo de ação é a inibição da replicação viral e citólise dos hepatócitos infectados (ação-antiviral e imunomoduladora), a Lamivudina bloqueia diretamente a replicação do VHB pela inibição das DNA polimerases. Isto comumente determina uma redução drástica dos níveis de DNA no soro em todas as situações clínicas, mesmo em pacientes que receberam transplante de fígado em decorrência da infecção e suas seqüelas. Essa redução da carga viral, freqüentemente a níveis indetectáveis, encontra-se geralmente associada a normalização das enzimas hepáticas e melhora hepática e melhora do quadro histopatológico (Oliveira,2004).

No Brasil, a lamivudina pode ser fornecida pela Secretaria de Saúde para aqueles que apresentarem todos os seguintes critérios:

- Idade superior a 2 anos;
- HBsAg positivo no soro por mais de 6 meses;
- HBeAg positivo ou HBeAg negativo com carga viral do HBV superior a 30.000 cópias/ml;
- ALT > 2x LSN em pelo menos duas determinações com intervalos superiores a trinta dias nos últimos 6 meses;
- Biópsia hepática com atividade necroinflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa (> A2 e/ou > F2 pelas classificações Metavir / SBH).

A lamivudina é praticamente isenta de efeitos colaterais, como a acidose lática e a pancreatite. Pacientes que não apresentam uma boa resposta ao tratamento com IFN costumam responder à lamivudina. É também seguro em pacientes portadores de cirrose descompensada. No entanto, o surgimento de resistência causada por mutação do vírus (variante YMDD) chega a 15-46% ao final de 1 ano, 50-67% em 3 e 75% em 4 anos. Mesmo que surja a resistência observada pelo aumento na carga viral, se não houver elevação de ALT ou piora histológica, a lamivudina pode ser mantida. No entanto, se houver sinais de piora da doença, há a possibilidade de substituir a medicação por outro análogo nucleosídeo, como o adefovir dipivoxil.

O adefovir é eficaz no tratamento das cepas selvagens e mutantes do HBV, além de induzir muito menos resistência viral do que a lamivudina. Em 2 anos, a resistência ao adefovir é de 2%, em comparação aos 40% da lamivudina. É utilizado por via oral, sendo recomendada uma dose de 10 mg por dia para adultos. Assim como a lamivudina, a duração do tratamento é controversa. Em infecções por HBV selvagem, é possível a utilização do tratamento até 6 meses após a soroconversão HBeAg para anti-HBe, mas no caso de vírus mutante o tratamento tem duração indeterminada. Os efeitos colaterais são incomuns, mas há o risco de lesão nos rins e não há dados sobre a segurança do medicamento em gestantes ou na amamentação. (hepcentro .com . Br)

O uso do IFN- α somente é eficaz em parentes com respostas imune ativa, sendo ineficiente em pacientes com AIDS (HIV) e perigoso para os transplantados (Castro, 2001). Os efeitos colaterais do tratamento com IFN- α podem ser: sintomas similares a influenza, “rash” cutâneo, perda de peso, queda de cabelo, trombocitopenia, leucopenia e complicações da tireóide. Atualmente, há três tratamentos com eficácia comprovada para a hepatite B crônica em uso no Brasil: interferon-alfa-1b; lamivudina; adefovir dipivoxil; interferon peguilado, entecavir, telbivudina e outros ainda estão em estudo.

Para fins de tratamento, considera-se que o PCR (que faz a contagem de vírus no sangue) seja o método mais adequado para avaliar a replicação (multiplicação) viral no sangue. Valores acima de 100.000 cópias/ml são indicativos de replicação, enquanto que indivíduos com valores abaixo desse são portadores inativos (Raj, 2001).

PREVENÇÃO E CONTROLE.

O controle da infecção pelo HBV de forma segura é altamente efetiva tornou-se possível graças ao desenvolvimento e disponibilização de dois tipos de vacinas, ambas contendo HBsAg componente imunogênico: as vacinas derivadas do plasma e as mais recentes, vacinas recombinantes produzidas pela inserção do gene S no fungo *Sacharomijnos cerevisiae* (Ramos e Leite,2001).

Um dos objetivos da imunização contra hepatite B é prevenir a infecção crônica do HBV e suas possíveis conseqüências como cirrose hepatocarcinoma, de forma a reduzir também os reservatórios constituídos de indivíduos infectados capazes de transmitir o vírus. Outro objetivo seria a prevenção da hepatite aguda. A vacina é administrada por via muscular em três doses: 0,1 e 6 meses e apresenta 90 a 95% de eficiência, com a resposta máxima atingida seis semanas após a terceira dose (OMS, 2003). Devido a memória imunológica a imunidade, que é adquirida com títulos superiores ou iguais a 10 UI/mL, permanece mesmo após o desaparecimento do anti-HBs.

Novas vacinas recombinantes estão disponíveis, e elas contém ambas as regiões pré-S e S que se caracterizam por uma maior imunogenicidade em indivíduos com resposta pobre aos imunógenos convencionais. Como obesos fumantes intensos pacientes imunocomprometidos e idosos.

Desde 1991, a Organização Mundial de Saúde recomenda que todos os países devem incorporar a vacinação contra hepatite B nos seus programas nacionais de imunização, já que representa 95% de eficiência na prevenção do desenvolvimento de infecções crônicas (OMS, 2000).

No Brasil, vacina está disponível nas unidades básicas de Saúde e em algumas maternidades. A recomendação pelo Ministério da Saúde através do programa nacional de imunizações (PNI), é de imunizar os recém nascidos nas primeiras doze horas de vida ou na ocasião da vacina BCG-ID; indivíduos de 20 anos dos estados pertencentes à Amazônia legal, (Acre, Amazonas, Amapá, Rondônia, Pará, Tocantins, Maranhão, e Mato Grosso), Espírito Santo, Paraná, Santa Catarina e Distrito Federal e os menores de dois anos nos demais estados. Além disso, a vacina encontra-se disponível em todo o país para os indivíduos inseridos em população sob risco (Ministério da Saúde, 1998).

Além da implementação da vacinação em escala global, outras medidas representaram estratégias de extrema importância para o controle desta infecção e devem ser constantemente monitoradas, com: pesquisa e divulgação de informação e orientação apropriada para populações vulneráveis; melhora de condições sanitárias e de moradia; aprimoramento das práticas de triagem dos bancos de sangue; profilaxia pós-exposição (em vítimas de abuso sexual, parceiros sexuais de caso agudo, vítimas de exposição sanguínea com alto risco e recém-natos de portadores de HBV) através de imunização passiva com imunoglobulina humana anti-hepatite tipo B (IGHAB) e implementação de medidas preventivas de exposição ao vírus, como uso de equipamentos de prevenção individual, implementação de práticas de biossegurança (Oliveira, 2003).



www.saude.pr.gov.br

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Causada pelo vírus do tipo B, a hepatite B é considerada um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, já que estima-se que cerca de 350 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas, sendo que no Brasil 15% da população já foi contaminada e 1% é portadora crônica.

O vírus que causa a hepatite B (VHB) é um vírus DNA, transmitido por sangue (transfusões, agulhas contaminadas, relação sexual, após o parto, instrumentos cirúrgicos ou odontológicos, etc.). Não se adquire hepatite B através de talheres, pratos, beijo, abraço ou qualquer outro tipo de atividade social aonde não ocorra contato com sangue. Após a infecção, o vírus concentra-se quase que totalmente nas células do fígado, aonde seu DNA fará o ciclo viral dentro do hepatócito.

O tratamento da hepatite B é indicado apenas para portadores crônicos com tendência à formação de cirrose. O tratamento não cura a hepatite B crônica, mas pode inativar o vírus completamente ou diminuir muito sua quantidade organismo, beneficiando o paciente. Há dois grupos de medicamentos para o tratamento da hepatite B crônica: os interferons (convencional e peguilado) e os análogos nucleosídeos (lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina). Os medicamentos interferon-alfa (convencional) e lamivudina são fornecidos pelo Ministério da Saúde, por meio das secretarias estaduais de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Boag F 1991. Hepatitis B: heterosexual transmission and vaccination strategies. *Inst J STD AIDS* 2: 318-324. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doença Infecciosa e parasitária**. 6.ed. Brasília: MS, 2006.

CASTRO, Liane. **Variabilidade genômica do HBV em pacientes crônicos**. Dissertação de Doutorado- Instituto Oswaldo Cruz, Biologia Celular e Molecular/ Rio de Janeiro, 2001.

RAJ, V. Treatment of hepatitis B. **Clinical Cornerstone** 3(6): 24-36, 2001

Da Silva, Luiz Cetano, **Hepatites agudas e crônicas**. São Paulo, Sarvier 1986.

FERREIRA, Marcelo Simão. **Diagnóstico e tratamento da hepatite B**. *rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, July/Aug. 2000, vol.33, no.4, p.389-400. ISSN 0037-8682.

Focaccia, Roberto ed. **Hepatites Virais** . São Paulo: Atheneu, 1998. 192 p. il., tab., graf. ISBN 85-7379-030-X.

Medicina: **Mitos e verdades**, Leonel, Carla. 56 ed. São Paulo : Cipe, 2002.

Ministério da Saúde 1998. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Guia Brasileiro de Vigilância Epidemiológica**. 4.ed. Hepatites Virais.

Ministério da Saúde 2003 Programa Nacional de Hepatites Virais. **Hepatites virais: O Brasil está atento. Brasília**.

OLIVEIRA, Anabela; RODRIGUES, Sandra; JESUS, Gorete; JORGE, Rosa. Hepatite Aguda Medicamentosa tratada com corticoesteróides – Caso Clínico. **Revista da Medicina Interna**, vol. 12, n.1, 2006.

OLIVEIRA, Sabrina Albeti nóbrega. **Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em usuários de drogas injetáveis do Rio de Janeiro**, Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Biologia Parasitária/ Rio de Janeiro, 2004.

Organização Mundial de Saúde 2000. Fact Shet World Health Organization 204 (on line).
Revisão Outubro/ 2000.

PEREIRA, Fausto & GONSALVES, Carlos. Hepatite A. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 36(3), mai-jun, 2003.

Schechter, Mauro; Marangoni, Denise Vantil. **Doenças Infeciosas: conduta diagnóstica e terapêutica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2ª edição, 1998.

TEIXEIRA, R.; MARTINS FILHO, O.; OLIVEIRA, G.G. **Aspectos críticos de uma epidemia silenciosa.** Belo Horizonte: COOPEMED / Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.