

Hepatites Virais A, B e C em crianças e adolescentes

Viral Hepatitis A, B, and C in children and adolescents

Alexandre Rodrigues Ferreira¹, Eleonora Druve Tavares Fagundes², Thais Costa Nascente Queiroz³, Julio Rocha Pimenta⁴, Rubens Cardoso do Nascimento Júnior⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20140038

RESUMO

¹ Médico Gastroenterologista e pediatra. Doutorado em Ciências da Saúde - área Saúde da Criança e do Adolescente. Professor Associado I do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica. Mestre. Professora Substituta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Médico Pediatra. Residente de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Segundo estimativas, bilhões de pessoas já tiveram contato com os vírus das hepatites e milhões são portadores crônicos. O termo hepatite viral geralmente se refere aos vírus hepatotrópicos, sendo que atualmente os mais conhecidos – A, B, C, D, E – são os responsáveis por mais de 90% dos casos de hepatite aguda. As hepatites virais são causas de doença hepática na população pediátrica. Os vírus da hepatite causam ampla variedade de apresentações clínicas, que vão desde um estado de portador assintomático, hepatite aguda, fulminante ou crônica até cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. As equipes de atenção básica têm papel relevante no diagnóstico e no acompanhamento das pessoas portadoras, sintomáticas ou não, de hepatites. Nesta revisão, serão enfatizadas as hepatites pelos vírus A, B e C, mais frequentes em nosso meio e que implicam mais morbimortalidade.

Palavras-chave: Hepatite; Hepatite Crônica; Hepatite Viral Humana; Criança; Adolescente; Pediatria.

ABSTRACT

Viral hepatitis are a serious public health problem in Brazil and the world. According to estimates, billions of people have already had contact with the hepatitis virus and millions are chronic carriers. The term viral hepatitis usually refers to hepatotropic viruses, which the currently best known - A, B, C, D, and E - are responsible for over 90% of cases of acute hepatitis. Viral hepatitis cause liver disease in the pediatric population and a wide variety of clinical presentations, ranging from an asymptomatic carrier state, acute hepatitis, fulminant or chronic to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in other populations. Basic attention teams have a relevant role in the diagnosis and follow-up of hepatitis affected patients, symptomatic or not. In this review, hepatitis caused by viruses A, B, and C will be emphasized, which are frequent in our environment and involve high morbidity and mortality.

Key words: Hepatitis; Chronic Hepatitis; Hepatitis, Viral, Human; Child; Adolescents; Pediatric.

HEPATITES VIRAIS

O termo hepatite viral geralmente se refere aos vírus hepatotrópicos, sendo que atualmente os mais conhecidos – A, B, C, D, E – são os responsáveis por mais de 90% dos casos de hepatite aguda. As hepatites virais são causas importantes de doença hepática na população pediátrica. Os vírus da hepatite causam ampla variedade de apresentações clínicas, que vão desde um estado de portador assintomático, hepatite aguda, fulminante ou crônica até cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Instituição:
Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor Correspondente:
Alexandre Rodrigues Ferreira
Email: alexfer1403@gmail.com

Nesta revisão serão enfatizadas as hepatites pelos vírus A, B e C, mais frequentes em nosso meio e que implicam mais morbimortalidade.

Hepatite A

A infecção pelo vírus da hepatite A (HAV) é usualmente caracterizada por ter curta duração, ser autolimitada, conferir imunidade duradoura e não evoluir para hepatopatia crônica. No entanto, a doença é uma importante causa de morbidade e de eventual mortalidade. É de ocorrência frequente em nosso meio, sendo responsável pela maioria dos casos de hepatites agudas em crianças.¹

O HAV é um pequeno vírus RNA da família dos picornavírus. Apenas um sorotipo foi identificado, embora pequenas diferenças genéticas tenham sido encontradas. O vírus é bastante estável; resiste a grandes variações de pH, aos sais biliares e enzimas proteolíticas intestinais, o que permite que apareça intacto nas fezes, facilitando a transmissão fecal-oral.²

Os vírus ingeridos replicam no intestino delgado, migram para o fígado pela veia porta e se ligam ao receptor viral na membrana do hepatócito. Há replicação e maturação do vírus, que é excretado pelas fezes, através da bile. O dano hepático não é resultado direto do efeito citopático do vírus sobre os hepatócitos, mas está mais associado à ação imunológica mediada pelas células T.²

Epidemiologia

A hepatite A é uma doença comum, de distribuição universal, com alta prevalência em áreas de precárias condições sanitárias, sendo um problema sério de saúde pública. Há correlação direta da prevalência do anticorpo anti-HAV, marcador da infecção, com as baixas condições socioeconômicas. Com a melhoria das condições de vida da população, o percentual de infectados tende a se reduzir três vezes ou mais.³ Paradoxalmente, a redução da incidência de hepatite A na faixa etária pediátrica pode elevar o número de casos com mais morbidade e gravidade, por aumentar o número de adolescentes e adultos suscetíveis que deixaram de apresentar a infecção leve e, muitas vezes, subclínica na infância. Esse fato torna a vacina da hepatite A importante e de indicação precisa na faixa etária pediátrica.¹

A hepatite A é extremamente contagiosa, de transmissão fecal-oral, direta ou indireta, através de água ou alimentos contaminados. A transmissão é mais comum quando há contato pessoal íntimo e prolongado do doente com um indivíduo suscetível à infecção. Consequentemente, os fatores de risco são o convívio familiar e o agrupamentos de pessoas (militares, prisões, creches e instituições que cuidam de crianças sem controle de esfíncter), além de homossexuais masculinos, usuários de drogas endovenosas e viajantes para regiões endêmicas de hepatite A.¹

Nas crianças jovens, as infecções assintomáticas associadas ao prolongado período de excreção fecal do vírus e a limitada higiene pessoal dessa faixa etária fazem desse grupo uma importante fonte de infecção.²

A transmissão parenteral é incomum, mas possível. Durante o período de incubação há uma breve fase virêmica (sete a 10 dias).¹

Manifestações clínicas

O espectro da doença causado pelo HAV varia amplamente, desde uma soroconversão assintomática até gastroenterite predominantemente anictérica em crianças jovens ou quadro icterico febril com repercussões sobre o estado geral em adultos. Como regra geral, quanto mais jovem o paciente, menos aparente é a infecção; crianças menores de dois anos são frequentemente assintomáticas (por volta de 85%) e cursam sem icterícia numa proporção de 17:1, enquanto os adultos têm habitualmente quadro clínico evidente (cerca de 76 a 97% são sintomáticos, sendo que 2/3 cursam com icterícia).¹ A existência de doença hepática crônica subjacente também está associada a quadros mais graves. Quando presente, a doença clínica dura, em média, dois meses.⁴

Expressiva transmissibilidade do vírus não está associada ao fato de a hepatite ser ou não sintomática. O pico de infectividade ocorre antes do início da icterícia ou das alterações das transaminases. A viremia ocorre logo após a infecção e persiste durante todo o período de alterações das enzimas hepáticas.⁴

O período de incubação varia de 15 a 50 dias (média de 28 dias).⁵ Partículas virais podem ser detectadas nas fezes no final do período de incubação e precocemente após o início dos sintomas da doença. Após o período de incubação, inicia-se a fase prodrômica, que dura uma a duas semanas antes do início da icterícia. Nessa fase são comuns febre, cefaleia,

anorexia, náuseas e vômitos, em geral discretos, dor no hipocôndrio direito, distúrbios do paladar e do olfato (aversão por carnes, frituras e odor de cigarro) e alterações do hábito intestinal. Achados como hepatomegalia dolorosa, esplenomegalia, linfadenomegalia, mialgia e sintomas respiratórios, que se assemelham ao resfriado comum, são menos frequentes.¹

O aparecimento de colúria anuncia o início da fase icterícia, quando a doença é usualmente reconhecida. Com a icterícia, as fezes tendem à hipocolia; pode surgir prurido cutâneo e os sintomas prodrômicos melhoram rapidamente. A fase icterícia pode durar até quatro semanas.¹

Cerca de 5% dos pacientes com hepatite A cursam com colestase mais exuberante. Nestes casos, o quadro clínico habitual está presente, mas o prurido é mais marcante e a icterícia mais importante e prolongada – pelo menos 12 semanas de evolução, com aumento acentuado de fosfatase alcalina, bilirrubina direta (>10 mg/dL) e gamaglutamil-transferase. Os pacientes com anemia falciforme apresentam esse quadro com mais frequência, embora isso não implique evolução desfavorável.¹

Entre 1,5 e 18,5% dos casos pode verificar-se aparente recuperação clínica e normalização das aminotransferases dentro de poucas semanas até seis meses. Pode haver, então, reaparecimento dos sintomas, nova elevação de enzimas, com ou sem bilirrubinúria ou icterícia, ou a recaída ser assintomática, revelada apenas pelo aumento do nível de aminotransferases – chamada de fase bifásica da hepatite A. O prurido pode ser especialmente problemático nas recaídas, que tendem a ser mais prolongadas que o episódio inicial, com recuperação completa, podendo levar até 40 semanas.¹

O paciente que persiste com quadro clínico e/ou laboratorial alterado por período maior que quatro a seis meses ou com episódios de “hepatite aguda” recorrentes em período fora da fase bifásica da hepatite A e outros diagnósticos, como doenças hepáticas crônicas, devem ser pesquisados.⁶

O marcador da infecção aguda pelo vírus A pode persistir em alguns casos além da fase aguda e da convalescença, por até 420 dias. A razão não é clara, mas pode refletir títulos persistentemente baixos, detectados por técnicas de radioimunoensaio muito sensíveis.¹

A incidência de hepatite fulminante pelo HAV varia de 0,1 a 0,5%. O risco parece aumentar com o avanço da idade. Nos EUA, aproximadamente 100 casos de hepatite fulminante pelo HAV ocorrem a cada ano.⁷

Os casos que cursam com vômitos incoercíveis, encefalopatia hepática (alterações do sensório, com-

portamental e inversão do padrão do sono), tendência maior a sangramentos (coagulopatia), icterícia acentuada e persistente, redução abrupta das aminotransferases e da hepatomegalia sem melhora clínica correspondente merecem observação rigorosa e cuidados hospitalares e são considerados sinais de alerta de pior evolução no curso da hepatite A.¹

Avaliação laboratorial

As aminotransferases aumentam durante a fase prodrômica cerca de uma semana antes do início da icterícia; o pico dessas enzimas é geralmente verificado quando surge a bilirrubinúria, atingindo valores elevados (20 vezes ou mais os valores de referência). Aminotransferases normais ou pouco elevadas na fase inicial da doença virtualmente excluem o diagnóstico de hepatite A; no entanto, seus níveis tendem a cair rapidamente com o início da icterícia, em taxas de 60 a 70% por semana. Logo, se diversos dias se passarem até a coleta do soro do paciente, aquelas enzimas já podem ter declinado a níveis de pouco valor diagnóstico, normalizando-se em uma a duas semanas.

Pode haver redução dos níveis de albumina e elevação de globulinas inespecíficas. Alterações significativas do coagulograma acontecem nos quadros mais graves, quando a síntese hepática está significativamente comprometida. Nessas condições, a resposta à administração de vitamina K parenteral é, em geral, incompleta e insatisfatória. O nível sérico de bilirrubina pode atingir valores elevados - acima de 20 mg/dL -, embora mais comumente oscile em torno de 7 mg/dL. A fosfatase alcalina e a gamaglutamil-transferase podem estar alteradas, especialmente nas formas de hepatite que cursam com colestase significativa.¹

Os anticorpos específicos para o HAV começam a ser detectados no final do período de incubação. O anticorpo sérico IgM (anti-HAV IgM) aparece precocemente no curso da doença – quando a excreção fecal do vírus diminui; alcança sua concentração máxima entre a quinta e a oitava semanas após a exposição e persiste por cerca de dois a seis meses; sua identificação sorológica significa infecção em curso ou recente. Falso-negativos são extremamente raros; falso-positivos podem ocorrer em pacientes com fator reumatoide positivo, justificando a exclusão dessa condição se a positividade se prolongar por mais de um ano.¹ As vacinas inativadas contra HAV podem induzir a formação de anticorpos IgM anti-HAV, prin-

principalmente se o teste for realizado nas primeiras semanas após a vacinação.

O anticorpo IgG (anti-HAV IgG) aparece simultaneamente ao IgM, mas em geral sua concentração ascende de modo mais lento e dura, provavelmente, por toda a vida. Sua presença indica exposição passada ao HAV e imunidade duradoura.^{1,4}

Tratamento

Baseia-se no repouso relativo, conforme a demanda do paciente, oferta de dieta habitual para a idade e uso de sintomáticos, quando necessário, evitando uso de drogas hepatotóxicas.

A hospitalização fica reservada a quadros acentuados de vômitos, coagulopatias graves, sinais de encefalopatia hepática e outras situações de risco.

Os escolares, adolescentes e adultos podem retomar suas atividades assim que se sentirem bem. Quanto às crianças menores, deve-se aguardar duas semanas após o início dos sintomas ou uma semana após o surgimento da icterícia, quando já se superou a fase de excreção fecal do vírus, tornando a transmissão da doença bastante improvável.¹

De modo geral, o prognóstico da hepatite A é favorável, sem risco de evolução para hepatopatia crônica, mesmo nas formas colestáticas, recorrentes e com anti-HAV IgM duradouro. A melhora clínica ocorre em poucas semanas e a normalização laboratorial e histológica em poucos meses. A taxa de caso/fatalidade entre pessoas de todas as idades é de aproximadamente 0,1 a 0,3%, mas essas taxas aumentam, entre adultos com mais de 50 anos, para 1,8%.^{8,9}

Profilaxia

Bons hábitos de higiene são o foco central na prevenção da hepatite A, especialmente em ambientes de possível exposição, como creches e aglomerados populacionais. Condições sanitárias adequadas e higiene na manipulação de alimentos também são importantes.⁴

A imunoglobulina é eficaz na prevenção e na atenuação do curso clínico da hepatite A se administrada até duas semanas após a exposição, com eficácia variando de 85 a 87%. Está indicada no contato íntimo (domiciliar e sexual) de um caso de hepatite A aguda, incluindo pessoas institucionalizadas, crianças e profissionais que frequentam creches ou ou-

tros locais onde a doença foi identificada. Também oferece proteção de curta duração (um a três meses) no caso de viajantes para áreas tropicais e subdesenvolvidas. A dose é de 0,02 mL/kg por via intramuscular, em dose única.¹

Vacinação

A vacina de vírus A inativado tem se mostrado bastante segura, com eficácia em torno de 94 a 100%. São necessárias duas doses com intervalo de seis meses. Pode ser administrada a partir de um ano de vida. Em crianças e adolescentes, mais de 97% desenvolvem anticorpos após a primeira dose e 100%, após a segunda. A duração da proteção, na verdade, ainda não foi determinada, podendo variar de cinco a 10 anos, mas acredita-se que a imunidade pode chegar a 20 anos. Não é necessária a revacinação após receber o esquema completo, pois a vacina induz imunidade humoral: assim, o contato com o vírus representa uma dose-reforço da vacina. Efeitos colaterais incluem reações locais e sintomas sistêmicos leves (<10%). Como a vacina é inativada, nenhuma precaução especial deve ser tomada em indivíduos imunodeprimidos, mas pouco se sabe como esses pacientes respondem à vacina.^{8,9}

O teste sorológico antes da administração da vacina em crianças não é necessário, mas pode ser útil em adolescentes e adultos de áreas de alta prevalência. Devido à alta taxa de soroconversão, não é necessário o teste pós-vacinal.^{1,4}

A vacinação universal seria a medida ideal para diminuir progressivamente a incidência da HAV, terminando por erradicá-la, e já faz parte do calendário de vacinação da Sociedade Brasileira de Pediatria. Será incorporada no calendário básico de vacinação do Ministério da Saúde provavelmente neste ano de 2014. O esquema vacinal preconizado atualmente consiste em duas doses com intervalo mínimo de seis meses entre elas. A idade mínima para iniciar a vacinação é de um ano.⁴

Gestação e amamentação

A indicação do tipo de parto para gestantes com infecção aguda pelo HAV é obstétrica, não sendo necessário uso profilático de medicamentos no período perinatal. O aleitamento materno não é contraindicado.

Hepatite B

A hepatite pelo vírus B (HBV) representa significativo problema mundial de saúde pública, pois se acredita que aproximadamente 350 milhões de indivíduos sejam portadores crônicos desse agente, apesar de há mais de 20 anos já estar disponível vacina eficaz. A infecção pelo HBV continua sendo a principal causa de hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma no mundo.¹⁰

Estrutura do vírus da Hepatite B

O HBV pertence ao grupo de vírus denominado *hepadnavirus*. O genoma do vírus B, de dupla hélice parcial de DNA, replica-se através de um intermediário RNA.¹¹

No soro de indivíduos infectados pelo HBV é possível encontrar três tipos de partículas. A menor delas é esférica e representa o antígeno de superfície (HBsAg) com seu envoltório lipídico. Essa partícula não é infecciosa e é produzida em grande quantidade durante a infecção viral. O núcleo central (*core*) possui uma proteína (HBcAg) que induz a formação de anticorpos específicos pelos indivíduos infectados (anti-HBcAg). O antígeno do *core* não é secretado, por isso é muito difícil a sua detecção no sangue circulante, diferentemente do que ocorre no fígado doente, onde é muito abundante. Na zona central do vírus, observa-se a presença do ácido nucleico viral (DNA-HBV) e outro antígeno, que foi denominado de antígeno *e* (HBeAg), que é secretado e, diferentemente do HBcAg, pode ser detectado facilmente no sangue periférico. Este antígeno associa-se a replicação e infectividade virais e leva à formação de anticorpo específico (anti-HBeAg), que normalmente se correlaciona com a parada de replicação viral. O DNA do vírus B também se localiza no *core*, mas pode ser encontrado no hepatócito ou no sangue circulante. O DNA-HBV é o marcador disponível que melhor reflete replicação viral.¹²

Epidemiologia

A OMS calcula que cerca de dois bilhões de pessoas já foram infectadas pelo HBV no mundo; 350 milhões sofrem da infecção crônica; 520.000 morrem a cada ano, sendo 50.000 por hepatite aguda fulminante e 470.000 por cirrose ou carcinoma hepatocelular.¹⁰

No Brasil, a prevalência do HBsAg aumenta no sentido Sul-Norte, sendo 0,5% no Sul, alcançando taxas moderadas (1,5 a 3%) no Nordeste e Centro-Oeste brasileiro. E finalmente apresenta valores elevados (5 a 15%) na região amazônica. Na região Sudeste do Brasil, encontramos prevalências intermediárias (1 a 3%) entre doadores de sangue.^{1,13}

Nas áreas de alta prevalência de infecção pelo HBV (>8%), a transmissão é usualmente vertical (mãe-filho) ou horizontal (entre familiares) nos primeiros anos de vida. Nesta faixa etária, a infecção geralmente se torna crônica, perpetuando a alta prevalência do HBV.¹⁰

Nas áreas de baixa prevalência (<1%), a HBV é doença de adolescentes e adultos jovens, com predominância das transmissões sexual e parenteral, como em usuários de drogas injetáveis.¹⁰

O HBV é transmitido através de fluidos corpóreos e do sangue. Está bem documentada e comprovada a transmissão desse vírus pela exposição perinatal, pelas relações sexuais, pela exposição a sangue e derivados, pelo transplante de órgãos ou tecidos, através de seringas compartilhadas por usuários de drogas endovenosas, por lesões de pele ou por picadas de agulhas. Cerca de 40% das pessoas infectadas não têm fatores de risco identificáveis. Os fatores de risco entre crianças e adolescentes incluem principalmente exposição perinatal e transmissão horizontal (morar na mesma casa onde há outras pessoas contaminadas).^{12,13}

Na exposição perinatal, a transmissão mãe-filho pode ocorrer durante o parto, pela exposição do RN a sangue ou líquido amniótico, durante a passagem pelo canal vaginal, pela amamentação e também, mais raramente, por transmissão transplacentária. A maior frequência da transmissão parece ocorrer durante o parto. Sabe-se que crianças nascidas de mãe HBeAg reagentes têm risco de 80% de adquirir a infecção pelo HBV durante o período neonatal. O próprio contato familiar continuado das mães HBsAg/HBeAg reagentes, nos anos seguintes ao nascimento, levará a risco considerável de aquisição do vírus B, se não forem vacinadas.^{12,13}

Quadro clínico

A evolução da infecção pelo HBV é muito variável, com várias formas de expressão clínica. Muitos casos são assintomáticos e autolimitados, conforme evidenciado pela alta taxa de marcadores séricos positivos em indivíduos que não têm alguma história de hepatite aguda.¹⁴

O período de incubação varia de 50 a 180 dias; a variabilidade do tempo de incubação está relacionada ao número de partículas infectantes inoculadas, à via de infecção e às interações HBV-hospedeiro. O quadro clínico agudo da infecção pode ser assintomático e anictérico, principalmente em crianças de baixa idade. Quando presente, é indistinto do apresentado na hepatite A, podendo manifestar-se com icterícia e outros sintomas gastrintestinais, febre, astenia, artrite e exantema; na minoria dos casos, a apresentação pode ser de hepatite fulminante.^{13,15}

A infecção crônica cursa também de forma assintomática, podendo haver aumento ou não de aminotransferases. Hepatoesplenomegalia pode estar presente, embora o exame físico esteja inalterado na maioria dos casos, quando as complicações de falência hepática ainda não estão presentes.¹⁴

Marcadores sorológicos

A confirmação diagnóstica da infecção pelo HBV pode ser realizada pelos testes sorológicos, que buscam identificar os antígenos e anticorpos presentes nessa infecção. Esses antígenos e anticorpos aparecem e desaparecem no soro de acordo com a fase evolutiva da infecção.¹¹ (Tabela 1).

Após o período de incubação, e antes do aparecimento da icterícia, já podem ser detectados no soro os antígenos HBsAg e HBeAg, que indicam a presença do HBV infectante e replicante. Nesse período pré-ictérico ocorre aumento gradativo dos níveis das aminotransferases, expressando a lesão hepatocítica progressiva. No início do período ictérico, as dosagens dessas enzimas alcançam seus níveis mais al-

tos. Nessa fase, além dos sintomas da doença aguda, nota-se também o aparecimento em concentrações crescentes do anticorpo anti-HBc IgM.^{2,13,15}

A icterícia diminui conjuntamente com as concentrações do HBsAg, do HBeAg e das dosagens de ALT. O aparecimento do anti-HBe evidencia que o indivíduo está caminhando para a recuperação, pois o mesmo é indicativo de diminuição de replicação, com conseqüente queda da infectividade. Na fase de convalescença, haverá aumento progressivo das concentrações de anti-HBs, o que indica a cura da infecção pelo HBV, com conseqüente desenvolvimento da imunidade a esse vírus. Existe um período chamado janela imunológica, no qual não se detecta o HBsAg no soro e ainda não está presente o anti-HBs. Nesse período, o diagnóstico somente poderá ser feito pela pesquisa de anticorpos anti-HBc total.^{2,13,15}

Nos pacientes que evoluem para hepatite crônica, o HBsAg permanecerá detectável no soro por mais de seis meses. Nesses casos, o indivíduo poderá permanecer reagente para o HBeAg por vários anos ou apresentar soroconversão. Essa soroconversão se associa a significativa redução na infectividade do soro e, usualmente, leva à normalização dos níveis de aminotransferases e positividade do anticorpo anti-HBe.^{2,13,15}

Em pacientes vacinados contra o HBV haverá um padrão sorológico típico, com desenvolvimento apenas de anticorpos contra o antígeno de superfície, anti-HBs.²

Há também exames que detectam o DNA do HBV (DNA-HBV). A quantidade do DNA-HBV no soro é proporcional à carga viral presente, estando, portanto, associada à replicação viral. A pesquisa e quantificação dessas partículas são úteis para determinar o estado de replicação e a resposta à terapêutica e para detectar o HBV mutante.¹⁰

Tabela 1 - Marcadores sorológicos na hepatite B

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	Anti-HBs	ALT	DNA-HBV (UI/mL)
Infecção aguda	+	+	+	+	-	-	Aumentado	alta
HBV com recuperação	-	-	+	-	+	+	Normal	Não detectado
Infecção antiga, oculta, janela imune ou falso-positivo	-	-	+	-	-	-	Normal	Não detectado
Vacinação prévia	-	-	-	-	-	+	Normal	Não detectado
Portador crônico inativo	+	-	+	-	+	-	Normal	<200
Mutantes pré-core ou core-promoter	+	-	+	-	+	-	Normal ou aumentada	≥2000
HBV ativa (perfil clássico)	+	+	+	-	-	-	Normal ou aumentado	≥2000

História natural

Infecção adquirida no período perinatal ou precocemente na infância é geralmente assintomática, tornando-se crônica em 90 e 30% dos casos, respectivamente. Aproximadamente 30% das infecções entre os adultos se apresentam na forma icterícia e 0,1 a 0,5% evolui como hepatite fulminante. A infecção resolve-se espontaneamente em mais de 95% dos adultos, com desaparecimento do HbsAg e surgimento do anti-HBs.¹⁰

Infecção crônica é caracterizada pela persistência de HBsAg ou DNA-HBV no soro por mais de seis meses. Durante a fase inicial da infecção crônica o DNA-HBV sérico está elevado e o HBeAg é detectável. A maioria dos portadores apresenta negatização do HBeAg e desenvolve anticorpo anti-HBe (soroconversão); os níveis de DNA-HBV declinam abaixo do detectável pelos testes não amplificados (<10⁵ cópias/mL), os níveis de alanina aminotransferase (ALT) normalizam-se e o processo necroinflamatório diminui.¹⁰

Durante a infecção crônica encontra-se uma relação dinâmica entre o vírus e o hospedeiro, que vai mudando com o tempo. A evolução da doença consiste em quatro fases sucessivas: imunotolerância, *immunoclearance*, portador inativo e reativação.¹¹

Fase de imunotolerância

Existe elevada replicação viral, sem evidência de agressão hepatocelular. Os níveis das aminotransferases estão normais ou discretamente alterados. É o que ocorre inicialmente nas crianças infectadas por via vertical. Essa tolerância é perdida após um período de tempo variável. Não há indicação de tratamento nessa fase com as drogas atualmente disponíveis.¹¹

Fase de immunoclearance

Há diminuição da carga viral, associada a mais intensidade da citólise e por agravamento histológico, o que pode ser evidenciado pelos níveis aumentados das aminotransferases. Aos pacientes que apresentam HBeAg reagente indica-se tratamento caso se encontrem dentro dos critérios de inclusão do protocolo do Ministério da Saúde.¹¹

Fase de portador inativo

Caracterizada por níveis muito baixos ou indetectáveis de replicação viral, normalização das transaminases e habitualmente soroconversão HBeAg/anti-HBe. A eliminação do HBV não pode ser realizada, pelo fato de o DNA viral se incorporar ao núcleo dos hepatócitos do hospedeiro. Não há indicação de tratamento com as drogas atualmente disponíveis.¹¹

Fase de reativação

Coincide com a fase de retorno da replicação viral. Ocorre por imunossupressão no hospedeiro em decorrência de quimioterapia, uso de imunossupressores ou por mutações virais. A soroconversão pode ou não ser atingida novamente. No caso das mutações virais, o paciente continua anti-HBe reagente, caracterizando a mutação *pré-core e/ou core-promoter*, que decorre da substituição de nucleotídeos nessas regiões, incapacitando a expressão do HBeAg ou levando à sua expressão em níveis muito baixos.¹¹

Nos pacientes em que o HBeAg não diferencia aqueles com ou sem replicação significativa, é necessário realizar o teste HBV-DNA quantitativo.¹¹

A indicação de tratamento nessa fase é orientada por protocolo do Ministério da Saúde.¹¹

O quadro histológico dependerá do tempo de soroconversão. O prognóstico do portador é usualmente, mas não invariavelmente, benigno e depende da duração e intensidade da hepatite crônica precedente.¹⁰

A progressão para cirrose ocorre em torno de 41 a 52 anos, numa taxa anual de 2 a 10%, principalmente nos pacientes que mantêm o vírus em atividade (HBeAg reagente). Para paciente com cirrose compensada, o índice de sobrevida é de 84% em cinco anos e 68% em 10 anos. Em portadores com cirrose descompensada, a sobrevida em cinco anos é apenas de 14%. Ascite é, em geral, a primeira manifestação (49%), seguida por icterícia (12%) e sangramento de varizes esofágicas (9%).¹⁰

Embora o carcinoma hepatocelular seja mais frequentemente detectado após, pelo menos, 20 anos de infecção pelo HBV, casos em crianças e mesmo lactentes já foram descritos.^{1,2}

O vírus da hepatite D (HDV) é um vírus satélite que depende do HBV para produzir seu invólucro proteico. A infecção pelo HDV pode ocorrer de duas formas:

- através da coinfeção pelo HBV e HDV, que usualmente resulta em hepatite aguda grave, com

índice de mortalidade mais alto que na infecção simples pelo HBV;

- através da superinfecção pelo HDV em paciente previamente portador do HBV que pode se manifestar “reagudização” do quadro assintomático prévio ou exacerbação da hepatite B crônica. Independentemente da forma, os pacientes infectados com HBV e HDV apresentam maior proporção de cirrose, descompensação hepática e hepatocarcinoma quando comparados com a infecção apenas pelo HBV.¹²

Tratamento

O objetivo do tratamento da hepatite crônica é atingir supressão sustentada da replicação do HBV e remissão da doença hepática. O objetivo pontual do tratamento inclui a normalização do nível de ALT, nível sérico não detectável de DNA-HBV, perda do HBeAg e melhora da histologia hepática. O dano hepático, levando à cirrose, acomete pacientes com replicação ativa do vírus, sendo menor naqueles com níveis baixos de DNA-HBV, mesmo com persistência de HBsAg. Portanto, são os pacientes com replicação viral ativa (HBeAg reagente) os que mais necessitam de tratamento.¹¹

Para pacientes cirróticos, o desaparecimento do HBeAg associa-se à diminuição do risco de descompensação e melhora da sobrevida.^{16,17}

As opções farmacológicas atuais para tratamento de HBV na faixa etária pediátrica são o interferonalfa (INFa) e a lamivudina. O interferon alfa é a droga de escolha para o tratamento, ficando a lamivudina como droga de segunda opção. O INFa apresenta considerável efeito imunomodulatório, mas efeito antiviral mais discreto. A lamivudina é indicada nos casos com ausência de resposta à terapia com interferon.¹¹

O tratamento com interferon tem a vantagem de ser mais curto, embora deva ser administrado por via subcutânea e possuir maior número de efeitos adversos potenciais. O tratamento com lamivudina é realizado por via oral e tem menos efeitos adversos, mas pode selecionar cepas mutantes resistentes.¹¹

No Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG seguem-se as normas do Ministério da Saúde. Têm indicação de tratamento os pacientes que apresentarem os seguintes critérios:¹¹

- elevação de aminotransferases entre duas e cinco vezes acima do normal pelo período contínuo de seis a 12 meses, mesmo sem estudo histológico;

- elevada replicação viral HBV-DNA $\geq 10^5$ cópias/mL ou 20.000 UI/mL em pacientes HBeAg reagentes ou 10^4 cópias/mL em HBeAg não reagentes;
- alterações histológicas superior a A1 e/ou F1 pela classificação de METAVIR ou da Sociedade Brasileira de Patologia.

Pacientes HBeAg reagentes com aminotransferases normais não têm indicação para tratamento.

O objetivo do tratamento com interferon é a soroconversão para anti-HBe nos 12 meses seguintes ao começo do tratamento. Suas vantagens são o tempo curto de tratamento e o fato de não originar mutações virais. As desvantagens são os efeitos adversos e a via de administração – subcutânea.¹¹

O controle clínico e laboratorial dos pacientes que estão em uso do interferon deverá constar de hemograma com contagem de plaquetas, ALT/AST a cada 15 dias no primeiro mês, com intervalos subsequentes de 30 a 60 dias. Avaliação tireoidiana (TSH e T4 livre) e da glicemia a cada três meses.¹¹

Profilaxia

A profilaxia inclui precauções universais ao lidar com secreções e uso de preservativos nas relações sexuais. Para usuários de drogas, programas de redução de danos devem ser encorajados. No entanto, programas de vacinação universal ao nascimento deveriam ser implementados em todos os países.¹⁴

Atualmente existem vacinas feitas por técnica de DNA recombinante comercialmente disponíveis. As vacinas induzem a formação somente de anti-HBs, e não de anti-HBc.^{10,14}

O esquema atual da vacina preconizado pelo Ministério da Saúde consiste em quatro doses intramusculares nos tempos 0, 2, 4 e 6 meses de vida. A primeira dose pode ser administrada até 30 dias após o nascimento, sendo preferencialmente aplicada nas primeiras 12 horas.¹⁸

As crianças que iniciarem a vacinação após 30 dias de vida deverão receber três doses com intervalo de 60 dias entre elas.¹⁸

Para indivíduos entre cinco e 49 anos sem comprovação vacinal para hepatite B estão indicadas três doses com intervalo de 30 dias entre a primeira e segunda dose e de seis meses entre a primeira e a terceira dose. Em caso de esquema vacinal incompleto, é indicada regularização conforme situação vacinal encontrada, não sendo necessário reiniciar o esquema.¹⁸

No Brasil, a vacinação universal dos recém-nascidos foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações em 1997 e recentemente estendeu-se à população até 49 anos¹⁸. Fora dessa faixa etária também devem ser vacinados os receptores habituais de hemoderivados, trabalhadores da área de saúde, pacientes dialisados, contatos domiciliares com portadores do HBV, parceiros sexuais de portadores do HBV, viciados em drogas endovenosas, pessoas heterossexuais e homossexuais com múltiplos parceiros.¹

Os indivíduos submetidos às exposições acidentais com sangue ou secreções contaminadas de paciente portador crônico devem receber HBIG na dose de 0,06mL/kg intramuscular e vacinação, caso não sejam vacinados anteriormente.¹ A partir do contato deve ser administrada a imunoglobulina preferencialmente nas primeiras 24 horas, não excedendo sete dias.^{1,14}

A titulação do anti-HBs não é recomendada de rotina após a vacinação, exceto para pacientes dialisados, imunossuprimidos, pessoas com alto risco de exposição e profissionais da área da saúde.

Gestação e amamentação

Durante a gravidez, o perfil sorológico da hepatite B deve ser realizado de rotina, entre os exames de pré-natal. Se a mãe é HBsAg positivo, a criança deve receber a vacina e a imunoglobulina hiperimune específica (HBIG), na dose de 0,5 mL, intramuscular, em locais diferentes, nas primeiras 12 horas de vida. A vacina deve ser repetida com dois, quatro e seis meses de vida. Aos seis meses de idade a criança é testada para HBsAg. Sendo o teste negativo, recebe a última dose do esquema; sendo positivo, indica falha da imunoprofilaxia e deve ser investigada a hepatite crônica. Esse esquema previne 95% das transmissões mãe-recém-nascido.^{1,18}

Caso a mãe não tenha realizado a pesquisa de HBsAg durante a gravidez, inicia-se a vacinação nas primeiras horas de vida; e se for confirmado o seu estado de portadora do HBV, deve ser feita imediatamente a injeção de imunoglobulina específica no recém-nascido.^{1,18}

Crianças com menos de 2 kg de peso devem receber um esquema especial da vacina contra hepatite B: dobro da dose normal em quatro aplicações (zero, um, dois e seis meses).

O aleitamento materno realizado pela mãe portadora, uma vez que a criança esteja vacinada e já tenha recebido a imunoprofilaxia com HBIG, pode ser estimulado.

HEPATITE C

Entre os indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV), somente 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. A infecção aguda é raramente reconhecida na criança, exceto em circunstâncias especiais, como na exposição vertical de recém-nascidos de mães sabidamente infectadas ou após hemotransfusão. A maioria das crianças infectadas é assintomática e apresenta níveis normais ou discretamente elevados de alanina aminotransferase (ALT). Apesar de a história natural da infecção pelo HCV adquirida na infância ter curso benigno na maioria dos casos, 4 a 6% dos pacientes evoluem com cirrose e insuficiência hepática durante a infância.¹⁹ Os fatores responsáveis pela evolução mais agressiva ainda não foram identificados.

Há diferenças na forma de aquisição, história natural e complicações entre crianças e adultos infectados pelo HCV.¹⁹

Estrutura do vírus da Hepatite C

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviviridae*, mede 50nm e consiste de um genoma de RNA. Ele age como um RNA mensageiro, sendo no citoplasma do hepatócito transcrito em uma poliproteína, resultando na produção do *core* e das enzimas virais.¹⁹

Existem seis genótipos principais que são diferenciados pela sequência de nucleotídeos e dentro de cada genótipo seus subtipos. O genótipo mais frequente em todo o mundo é o tipo 1. Apesar da diversidade de genótipos, não há variação significativa nas manifestações da doença que os envolve.¹⁹

O vírus da hepatite C não tem ação citopática direta, exercendo a lesão hepática por meio de imunomediação¹⁹.

Epidemiologia

Em crianças, a positividade do anti-HCV varia de 0,1 a 0,3% entre os menores de 12 anos.²⁰⁻²² Em países com alta prevalência da doença a positividade pode atingir até 1,9% da população pediátrica. Estima-se que mais de 240.000 crianças tenham o anticorpo

contra o vírus da hepatite C, ocorrendo uma evolução espontânea para a cura após a infecção em 25 a 50% dos casos.²³

Nas crianças, a transmissão ocorre basicamente por duas vias: parenteral ou vertical. Em 1998, realizou-se na Espanha estudo dos antecedentes epidemiológicos de 505 casos de hepatite C infantil detectados nos 20 anos anteriores. Em 51% deles havia antecedentes de exposição a transfusões, a fatores de coagulação, a cirurgias ou hospitalizações repetidas. Em 41% dos casos havia um familiar infectado e, destes, 96% era a mãe. Apenas em 8,5% dos casos não havia antecedentes de risco.²⁴

A prevalência do HCV em crianças varia conforme os fatores de risco e a localização geográfica. As crianças que receberam múltiplas transfusões de sangue e hemoderivados antes de 1992 apresentaram taxas que variaram de 50 a 95%.^{25,26} Após a triagem para hepatite C nos doadores de hemoderivados, iniciado em 1990 no Brasil, as taxas de transmissão parenteral reduziram-se significativamente. Atualmente a principal via de infecção nos países que realizam a triagem para hepatite C é a transmissão vertical, mesmo assim ainda existe risco de transmissão parenteral, em virtude da “janela imunológica” presente nas fases iniciais da infecção pelo vírus da hepatite C. Constitui fator de risco a exposição a transfusões de sangue ou aos seus produtos, principalmente entre as crianças com drepanocitose, hemofilia, talassemia, câncer – sobretudo leucemias – e crianças submetidas à hemodiálise. A via de transmissão horizontal entre crianças é rara.²⁷

Hepatite C vertical

A prevalência de hepatite C em gestantes é a mesma da população geral. Entre as grávidas com hepatite C, cerca de 60 a 70% têm infecção ativa, com viremia detectada por PCR. A gestação parece induzir a normalização das aminotransferases; portanto, não distingue as mulheres com infecção ativa daquelas que apresentaram infecção pregressa.²⁸

Durante a gestação a probabilidade de transmissão do vírus aumenta se ocorrer ruptura da placenta, ameaça de aborto e de parto prematuro, dilatação prolongada, monitorização prolongada invasiva do parto. Não se comprovou o risco aumentado nos casos de amniocentese, porém não é aconselhável ser realizado no final da gestação. A transmissão ocorre

predominantemente no momento do parto. Alguns fatores são responsáveis pelo elevado risco de transmissão mãe-filho: a corioamnionite, a concomitância de doença sexualmente transmissível, os eventos que aumentam a chance de contato do recém-nascido com o sangue materno (eletrodo no couro cabeludo do feto, episiotomia e lacerações graves), principalmente se este for prolongado, e o intervalo entre a rotura de membranas e o nascimento.²⁹ O curso da gestação não é comprometido pela hepatite C na gestante. Não são observadas elevadas taxas de prematuridade e baixo peso ao nascimento.²⁸

Aproximadamente 3,5 a 5% das crianças de mães com viremia positiva são infectados. Portanto, o risco é baixo, mas a incidência de novos casos em crianças pode ser significativa, uma vez que a infecção em mulheres em idade reprodutiva é da ordem de 1 a 1,2%.³⁰ As mulheres infectadas pelo HIV e pelo HCV têm mais risco maior de transmitir o vírus C (19,5%).³¹ A carga viral alta materna (> 10⁵ cópias/mL) pode favorecer a transmissão.³¹ Não há relação entre o genótipo viral materno e a taxa de transmissão.²⁸

A realização de cesariana por critério obstétrico apresenta o mesmo risco de transmissão que o parto vaginal. A possibilidade de infecção após o nascimento pela convivência íntima com a mãe é considerada nula.²⁴

Os anticorpos anti-HCV transferidos da mãe podem ser detectados na criança até, no máximo, 16 meses de vida extrauterina.²⁸ A definição da transmissão vertical inclui:

- positividade do anti-HCV após os 18 meses de idade;
- detecção de RNA do HCV em crianças entre três e seis meses de idade;
- detecção de RNA do HCV em pelo menos duas oportunidades diferentes;
- ALT elevada;
- confirmação de que o genótipo da criança é o mesmo do materno.³²

Quadro clínico

As características clínicas da infecção aguda pelo HCV são semelhantes às outras formas de hepatites virais agudas. A maioria permanece anictérica. No entanto, observa-se tendência à flutuação nos níveis de aminotransferases tanto na forma aguda quanto na crônica da infecção pelo HCV.¹ A detecção do HCV pela PCR pode ser notada uma a duas semanas após a exposição.¹⁹

Cerca de 80% dos pacientes infectados por transmissão vertical evoluem para cronicidade. As crianças com infecção crônica são tipicamente assintomáticas, com níveis normais ou discretamente elevados de ALT, e casos de hepatite fulminante não têm sido descritos. A tendência geral das crianças é à redução das aminotransferases com o passar do tempo e até mesmo a sua normalização. A viremia também apresenta flutuações, sem, no entanto, ter relação com a função hepática ou com a lesão histológica.³³⁻³⁶

O aparecimento de autoanticorpos não é comum em crianças e as manifestações clínicas de doenças autoimunes são raras, ao contrário do descrito em adultos.³⁷ Assim, não têm sido descritas em crianças doenças extra-hepáticas causadas pelo HCV, que em adultos são relativamente frequentes, como crioglobulinemia, tireoidite, transtornos depressivos, líquen plano e glomerulonefrites.³⁸ Contudo, tem-se descrito, em 7% das crianças, o aparecimento de antiLKM1 positivo, com características indistinguíveis, do ponto de vista clínico e funcional, das crianças sem esse anticorpo. Acredita-se que pode se tratar de uma reação cruzada, em razão da semelhança entre frações das proteínas virais e o citocromo P450. A conduta, nesses casos, deve ser a avaliação clínica cuidadosa, porque não se pode afastar a possibilidade de desencadeamento de autoimunidade pelo HCV. O anticorpo antiLKM1 pode aparecer durante o tratamento com interferon em crianças com hepatite C crônica com antiLKM1 previamente negativo.²⁴

História natural da infecção pelo HCV em crianças

A cronicidade ocorre em 70 a 85% das crianças infectadas. Portanto, a frequência de evolução para as formas crônicas não é diferente entre crianças e adultos e entre pessoas com doenças de base. É necessário distinguir a evolução e o prognóstico das crianças que se infectaram por hemotransfusões, em razão de enfermidades crônicas graves associadas, cujo tratamento necessário pode contribuir para lesões hepáticas adicionais (hemoglobinopatias, cardiopatias, neoplasias, imunodeficiências). As crianças com doença crônica de base representam pelo menos 40% do total de infectados.³⁸

O mecanismo de evolução para a cronicidade é desconhecido. O vírus apresenta alta taxa de mutações

espontâneas e isso pode ser um mecanismo de proteção e escape do sistema imune do hospedeiro. A infecção pelo genótipo 3 tem mais probabilidade de resolução espontânea quando comparado ao genótipo 1.¹⁹

A infecção na idade infantil pode ser protetora na evolução da doença. Tem-se relatado, em investigações com grandes populações adultas, que as lesões histológicas graves são significativamente menos frequentes em pacientes que se infectaram mais jovens. Assim, estudo demonstrou que a cirrose desenvolveu-se em 7,8% dos pacientes infectados antes dos 20 anos, em 12% dos infectados de 20 a 29 anos, em 18,9% dos de 30 a 39 anos, em 26% dos que se encontravam na faixa entre 40 a 49 anos e em 41% dos da faixa de 50 a 59 anos.³⁹

Embora os fatores que influenciam a evolução da infecção pelo HCV em adultos sejam identificados em crianças, eles são menos reconhecidos na infância. A coinfeção do vírus B - adquirido por múltiplas transfusões - com o HCV acelera a evolução para a cirrose.³⁸

A infecção viral adquirida por transmissão vertical está associada à doença hepática leve nas primeiras duas décadas de vida. No entanto, reduzida proporção de crianças infectadas no período neonatal desenvolve hepatopatia grave na infância que requer transplante hepático.¹⁹

De modo geral, a história natural da infecção pelo HCV na infância tem curso benigno, sendo raros os casos de doença hepática grave. Apenas 2 a 3% dos casos apresentam descompensação da cirrose antes dos 18 anos.³⁸ No entanto, a infecção adquirida na infância pode causar dano hepático progressivo e ser responsável por significativa morbimortalidade na fase adulta. A importância da hepatite C crônica e o resultado da progressão para fibrose só podem ser avaliados num acompanhamento muito prolongado, superior ao período de observação do pediatra.²⁸ Acredita-se que o impacto da hepatite C em crianças só possa ser percebido após décadas de vida. A taxa de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular na infância é muito baixa.^{19,28} A progressão é relativamente lenta, especialmente na primeira década de infecção; parece ser necessário um tempo mínimo de 10 anos para o desenvolvimento de fibrose significativa. No entanto, a progressão parece ser inevitável.⁴⁰

Diagnóstico

O diagnóstico de hepatite C crônica na criança é, em geral, estabelecido por exames de triagem soroló-

gica das crianças com risco aumentado para a infecção, como antecedentes de exposição parenteral, ou naquelas que têm familiar infectado. Em crianças, há evidências de que a infecção pode se resolver espontaneamente nos primeiros três anos após o contato, daí a preferência por esperar esse tempo para se definir se existe hepatite crônica, caso a viremia persista.^{19,41}

Constituem populações de alto risco de infecção pelo HCV pessoas com fator propício, como pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993; usuários de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, que compartilham equipamentos contaminados como agulhas, seringas, canudos e cachimbos; pessoas que compartilham equipamentos não esterilizados ao frequentar pedicuros, manicuras e podólogos; pessoas submetidas a procedimentos para colocação de *piercing* e confecção de tatuagens; pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos, odontológicos, de hemodiálise e de acupuntura sem as adequadas normas de biossegurança.¹⁹

Não há indicação rotineira para triagem em crianças adotadas. No entanto, a decisão deve ser individualizada se a mãe da criança apresentar alto risco de infecção pelo HCV, como, por exemplo, uso de drogas injetáveis.²⁰

Nas crianças nascidas de mães infectadas, é recomendado fazer pelo menos dois controles: um com um a três meses de vida e outro dos 18 aos 24 meses, com pesquisa de HCV-RNA. A negatividade no primeiro teste sugere ausência de infecção.²⁸

As crianças infectadas devem ser submetidas periodicamente à dosagem de aminotransferases, a-fetoproteína e ultrassonografia abdominal, a despeito do baixo risco de desenvolvimento de doença hepática grave, incluindo hepatocarcinoma. No entanto, a periodicidade para a realização desses exames ainda não foi definida.^{19,42}

Na impossibilidade de se realizar a pesquisa de HCV-RNA, a triagem com anti-HCV deve ser considerada.

Características histológicas

As características histológicas da hepatite crônica pelo vírus C em crianças são semelhantes às observadas em adultos. Apesar de a necrose e a inflamação serem usualmente leves, a fibrose é comum e parece ser progressiva de acordo com o aumento da idade e a duração da infecção. À histologia observam-se folículos linfoides portais, linfócitos sinusoidais e esteatose, semelhante ao detectado em adultos. Contudo, as crianças tendem a apresentar achados histológicos mais leves.^{43,44}

A biópsia hepática mostra, em 75% dos casos pediátricos, inflamação leve; em 22%, inflamação moderada; e em 2% dos casos, inflamação grave. Cerca de 2% dos casos detectados na infância apresentam cirrose.⁴⁵

Não há fatores preditores para desenvolvimento de fibrose na faixa etária pediátrica.²⁸

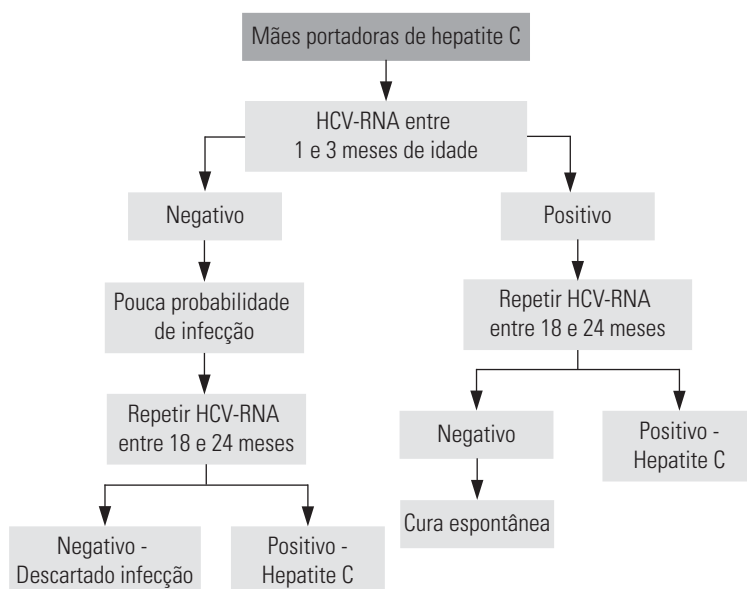


Figura 1 - Abordagem inicial de recém nascidos com mães portadoras de hepatite C crônica¹⁹.

Tratamento da Hepatite C na criança

O objetivo do tratamento da hepatite C na criança é a resposta virológica sustentada (RVS), visando erradicar a infecção e evitar complicações tardias. O clareamento viral espontâneo na criança é raro, sendo mais frequente no genótipo 3, nos primeiros cinco anos de vida.¹⁹

Todas as crianças com infecção crônica pelo vírus C e RNA-HCV detectável são candidatas ao tratamento. O Ministério da Saúde recomenda o início do tratamento quando preencherem todos os critérios de inclusão a seguir:¹⁹

- idade:
 - genótipos 1, 2, 4 ou 5: ≥ 3 anos de idade;
 - genótipo 3: ≥ 5 anos de idade;
- RNA-HCV positivo por mais de seis meses;
- biópsia hepática:
 - genótipo 1: realização da biópsia é recomendado;
 - genótipos 2,3,4,5: realização da biópsia é facultativa.
- fibrose:
 - genótipo 1:
 - fibrose \geq F1 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP ≥ 1 e ISHAK ≥ 1 ou independentemente da atividade inflamatória; ou
 - atividade inflamatória \geq A1 (METAVIR) e seus correspondentes (SBP e ISHAK ≥ 1 ou 2), independentemente de fibrose;
 - genótipos 2,3,4,5: independentemente do grau de fibrose.

O esquema recomendado de tratamento para os genótipos 1, 4 ou 5, entre três e 18 anos, é a associação de interferon convencional (3MIU/m² SC 3x/semana) e ribavirina (15mg/kg/dia VO de 12/12 horas) por 48 semanas. Para o genótipo 2, entre três e 18 anos, e no genótipo 3, entre cinco e 18 anos, o tratamento será de 24 semanas, com as mesmas medicações indicadas para os genótipos 1,4 ou 5.¹⁹

O acompanhamento da resposta ao tratamento é realizado conforme o genótipo e estão indicadas dosagens de RNA-HCV seriadas.¹⁹

O uso do interferon peguilado é indicado apenas nos pacientes com alto risco de intolerância, má-adesão ao tratamento convencional, coinfectados com HIV e/ou a critério do médico assistente.¹⁹

Gestação, amamentação e orientações

Considerando a incidência da transmissão vertical da ordem de 5%, a inexistência de propostas profiláticas específicas e o curso benigno da infecção na criança, não há recomendação de realização do anti-HCV de rotina em gestantes, diferentemente do que se preconiza para a hepatite B.^{46,47} A transmissão ocorre somente por intermédio de mães que possuem HCV-RNA positivo (detectável).⁴⁷

O parto cesáreo tem o mesmo risco de transmissão do parto vaginal. Portanto, não se deve indicar a cesárea eletiva, uma vez que ainda não há dados confirmatórios dessa prática como eficaz para prevenir a transmissão do vírus C ao recém-nascido. Os fatores que podem influenciar o risco de transmissão vertical do HCV.^{48,49}

- nível de viremia: gestantes com carga viral de HCV $> 10^5$ cópias/mL são mais propensas a transmitir hepatite às suas crianças.
- coinfeção com HIV: o risco de infecção é aproximadamente quatro vezes mais alto em crianças nascidas de mulheres coinfectadas com HCV e HIV. As taxas de transmissão variam entre 5 e 36%.

Não há evidências que justifiquem a recomendação para se evitarem a gravidez e a amamentação nas mulheres com infecção pelo vírus C. Embora o vírus tenha sido detectado no leite humano, não há casos documentados de infecção por esta via e, portanto, não há contraindicações, até o momento, para a amamentação. A decisão sobre a amamentação deve ser individualizada numa discussão informativa entre o profissional de saúde e a mãe interessada.¹⁹

Para os indivíduos já infectados pelo HCV é prudente considerar a vacinação contra as hepatites A e B e promover campanhas educativas com o objetivo de se evitar o uso de drogas e álcool, para prevenir o risco adicional de lesão hepática.¹⁹

REFERÊNCIAS

1. Ottoni CMC, Roquete MLV, Teixeira ASS, Barreto AS, Ferreira AR. Hepatites Virais. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC. Doenças do fígado e das vias biliares na infância – parte 2. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p. 1-120.
2. Yazigi NA, Balistreri W. Acute and Chronic viral hepatitis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri W. Liver disease in children. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 365-428.

3. Balistreri W, Schwarz KB. Viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(1):S29-32.
4. Camerin ACS, Ferreira CT. Hepatite A. In: Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. *Hepatologia em Peditria.* São Paulo: Manole; 2012. p. 93-114.
5. Conceição OJG, Focaccia R. Hepatite A. In: Focaccia R, organizador. *Hepatites virais.* São Paulo: Atheneu; 1997.
6. Rodrigues AT, Roquete MLV. Hepatite auto-imune. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC. *Doenças do fígado e das vias biliares na infância – parte 2.* Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p. 121-54.
7. Leach CT. Hepatitis A in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:551-2.
8. Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, De Groote K, Safary A, Meheus A. Inactivated hepatitis A vaccine – reactogenicity, immunogenicity and long-term antibody persistence. *J Med Virol.* 1994; 44(4):446-51.
9. Centers for Disease Control. Prevention of hepatitis A through active and passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep.* 1999; 48(12):1-37.
10. The EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 38:533-40.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. Brasília: MS; 2011.
12. Gonçalves Junior FL. Hepatite B. In: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia.* 2ª edição. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 302-16.
13. Silva LR. Vírus da hepatite B. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria – diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: MEDSI; 2003. p. 493-500.
14. Vega PJ, Llanillo LH. Hepatite B. In: Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. *Hepatologia em Peditria.* São Paulo: Manole; 2012. p. 115-35.
15. Jara P, Llanillo LH. Hepatites B e C em crianças. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria – diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: MEDSI; 2003. p. 533-50.
16. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HbeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996; 334:1422-7.
17. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol.* 1999; 29(1):971-5.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações referentes ao calendário nacional de vacinação; 2013.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília; 2011.
20. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatr.* 1998; 101(3):481-5.
21. Romano L, Azara A, Chiaramonte N, De Mattia D, Giammanco A, Moschen ME, et al. Low prevalence of anti-HCV antibody among Italian children. *Infection.* 1994; 22(1):350-2.
22. Gil-Miguel A, Ruedas A, Santos M, Rey Callero JJ. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en escolares de un área urbana y periurbana de Madrid. *Aten Primaria.* 1996; 17:521-2.
23. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2002 May 30; 346(22):1706-13.
24. Jara P, Llanillo LH. Hepatites B e C em crianças. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria: diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: MEDSI; 2003.
25. Lai ME, de Virgili S, Argioli F, Farci P, Mazzoleni AP, Lisci V, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a long-term prospective study of posttransfusion hepatitis among thalassemic children: comparison between first and second-generation assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 May; 16(4):458-64.
26. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Vullo C, Zammarchi E, Vierucci A. Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta-thalassemic children with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *Eur J Pediatr.* 1992 Aug; 151(8):573-6.
27. Alvarez do Barrio M. Esta erradicada la hepatitis C por vía transfusional en España? *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28(4):3-7.
28. Vega Camerin ACS, Ferreira CT. Hepatite A. In: Silva LR, Ferreira CT, Carvalho E. *Hepatologia em Peditria.* São Paulo: Manole; 2012. p. 93-114.
29. Tillmann HL, Mans MP. Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig Dis Sci.* 1996 Dec; 41(12):275-405.
30. Alter MJ, Kruszon-Motan D, Najnan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19; 341(8):556-62.
31. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatol.* 2001; 34(2):223-9.
32. Roberts EA, Yeung L. Maternal infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatol.* 2002; 36:106-113.
33. Bortolotti F, Vajro P, Barbera C, Giacchino R, Cadrobbi P, Zancan L, et al. Hepatitis C in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12(1):21-3.
34. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr.* 1997; 130(6):990-3.
35. Bortolotti F, Jara P, Diaz C, Vajro P, Hierro L, Giacchino R, et al. Post-transfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Apr; 18(3):279-83.
36. Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Badizadegan K, Perez-Atayde AR. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Mar; 17(3):241-6.
37. Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1996 Nov; 25(5):614-20.
38. Llanillo LH. Hepatitis C. Hepatitis crônica: evolución y tratamiento. *An Pediatr.* 2003; 58(5): 489-91.
39. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6.664 patients. *Hepatology.* 1997; 26(2):485-90.
40. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar; 98(3):660-3.
41. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children Gastroenterology. Long-term course of chronic hepati-

- tis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*;2008; 134(7):1900-7.
42. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*.2000;46:2027-49.
 43. Garcia-Monzon D, Jara P, Fernandez-Bermejo M, Hierro L, Frauca E, Camarena C, et al. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology*.1998;28(6):1696-701.
 44. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology*;1998;28(5):1416-23.
 45. Guido M, Ruge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C virus in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology*.1998; 115(6):1525-9.
 46. Sabatino G, Ramenghi LA, di Marzio M, Pizzigallo E. Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiological study on 2,980 pregnant women in Italy. *Eur J Epidemiol*. 1996; 12(5):443-7.
 47. Kuroki T, Nishiguchi S, Fukuda K, Ikeoka N, Murata R, Isshiki G, Tomodaet S, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) detected by HCV-RNA analysis. *Gut*. 1993; 34(2):S52.
 48. Iore S, Savasi V. Treatment of viral hepatitis in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*.2009; 10(17):2801-9.
 49. Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*.2006; 61(10):666-72.
-