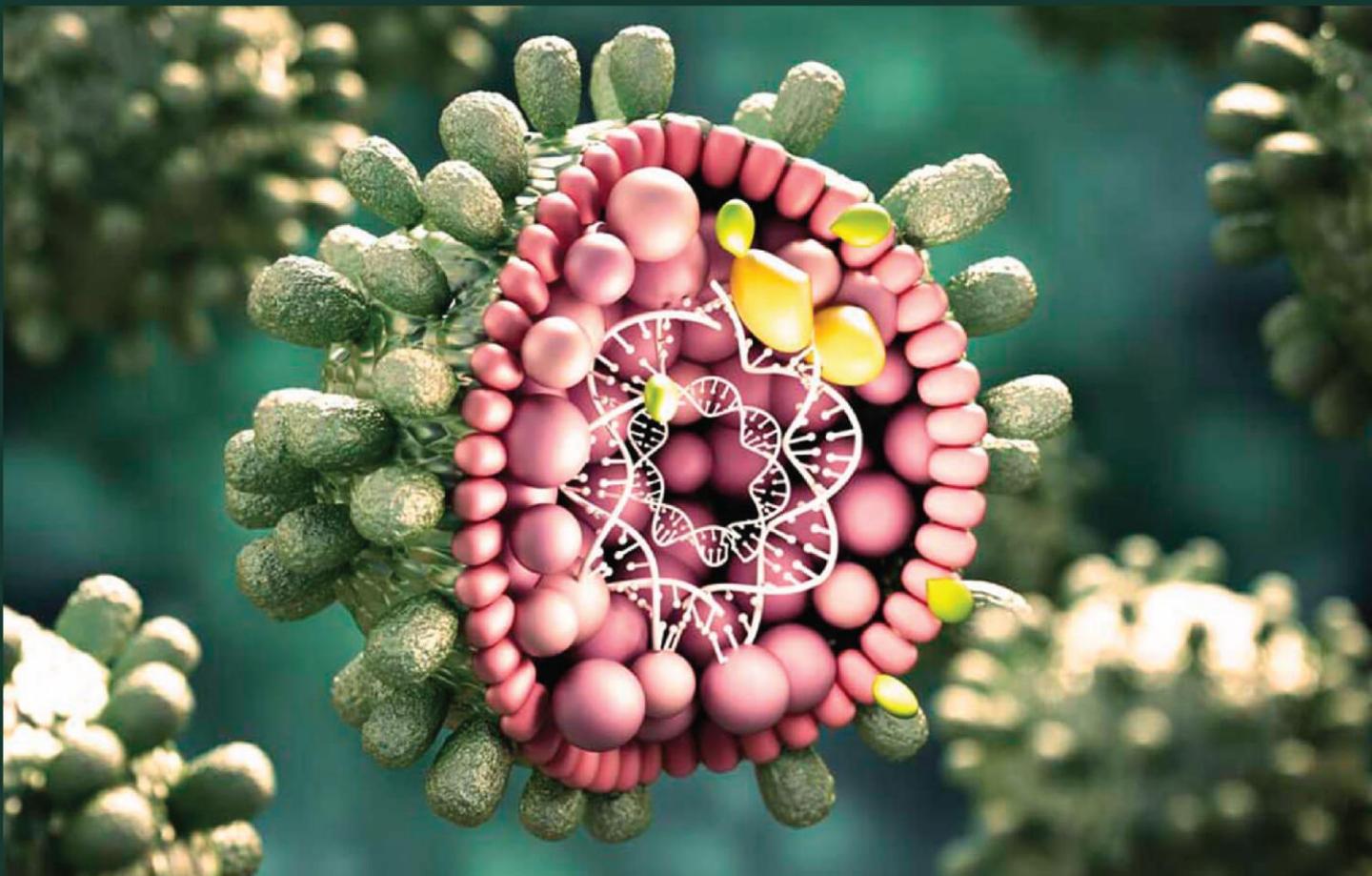

Protocolo Nacional para Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidados em Hepatites Virais

Angola, 2024





**REPÚBLICA DE ANGOLA
MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Protocolo Nacional para Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidados em Hepatites Virais

Angola 2024

PROTOCOLO NACIONAL PARA PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E CUIDADOS EM HEPATITES VIRAIS

Instituto Nacional de Luta contra a SIDA

Dra Maria Lúcia Mendes Furtado - Directora Geral do INLS

Dr José Carlos de Oliveira Dias Van-Dúnem - Director Geral Adjunto do INLS

Dra Nair da Conceição Domingos da Costa - Directora Geral Adjunta do INLS



**Angola
Março de 2024**

2ª Edição

APRESENTAÇÃO

As Hepatites Virais são um grave problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contacto com o vírus da hepatite B e que existem cerca de 248 milhões e 71 milhões de portadores crónicos das Hepatites B e C, respectivamente.

Apesar disto, devido à sua longa história natural como doença, são consideradas *epidemias silenciosas*, pois a grande maioria dos afectados são portadores assintomáticos e não conhecem seus *status* serológico, o que os priva dos benefícios que o tratamento pode proporcionar.

Embora existam em Angola poucos estudos representativos para as Hepatites Crónicas Virais, o que temos é suficiente para observar o seu grande impacto no Sistema Nacional de Saúde e na qualidade de vida da nossa população.

O diagnóstico, os cuidados e o tratamento são ainda muito onerosos, com um forte impacto, especialmente em países de recursos limitados. Apesar desta importância, diferentemente de outras doenças infectocontagiosas, como o VIH e a malária, não existem grandes doadores ao nível global, para apoiar a resposta às Hepatites Virais.

O novo estatuto do Instituto Nacional de Luta contra a SIDA prevê a responsabilidade de coordenar a resposta nacional às Hepatites Virais e, assim, em 2016 iniciaram-se os encontros que culminaram na criação de um Grupo Técnico multisectorial e multiprofissional, responsável pela realização de um intenso e árduo trabalho para que pudéssemos publicar em 2018, pela primeira vez em Angola, o **Protocolo Nacional para Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidados das Hepatites Virais**.

Por critério de prevalência e impacto de cronicidade, iniciamos a implantação do referido Protocolo com o tratamento da Hepatite B em 3 províncias. Em 2023, com as lições aprendidas e novas evidências científicas, o Grupo Técnico Nacional reuniu-se e realizou uma revisão e actualização do documento.

Temos a certeza de que com este documento actualizado irá contribuir com o alcance das metas do Desenvolvimento Sustentável até 2030, que incluem a eliminação das Hepatites Virais como problema de Saúde Pública.

Todo o processo foi e continuará a ser um grande desafio para o Ministério da Saúde e a implementação não será possível sem a participação de gestores e dos profissionais de saúde de todo o sistema de saúde, das sociedades científicas, das Instituições de Ensino, da sociedade civil organizada e dos parceiros internacionais.

DRA. SÍLVIA PAULA VALENTIM LUTUCUTA

MINISTRA DA SAÚDE

GRUPO TÉCNICO NACIONAL PARA AS NORMAS DE HEPATITES VIRAIS

Alda de Souza	Direcção Nacional de Saúde Pública
Bárbara Lola Pocongo	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Cláudia Barros Bernardi	Assessora Técnica do INLS
Cristóvão Mateus Domingos	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Elmo Rolando Correia Brandão	Clínica Girassol
Fabio Caldas de Mesquita	Organização Mundial de Saúde/Genebra
Graça E. Daniel Manuel	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Isabel Cristina P. de Brito	Hospital Militar Principal
Izabel Luzia Medeiros	Clínica Girassol
Joaquina Sousa Ferreira	Maternidade Lucrecia Paim
José Carlos de Oliveira D. Van-Dúnem	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Joeth Rita de Souza	Direcção Nacional de Saúde Pública
Luis Miguel Costa	Instituto Nacional de Saúde Pública
Maria das Dores Mateta	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Maria do Rosário Marques	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Maria Helena V. Pereira Agostinho	Ordem dos Médicos / CSE
Maria Lina Antunes	Hospital Central do Lubango
Maria José Pinto dos Reis	Hospital Militar Principal/Instituto Superior
Maria Lúcia M. Furtado	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Pelinganga Luis Baião	Direcção Nacional de Saúde Pública
Silvia Maria S. Pegado	Hospital Américo Boavida
Tânia Soraia Chilumbo	Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
Tomás Cassinda Jamba	Hospital do Prenda

LISTA DE SIGLAS

ADF - Adefovir
AFP - Alfafetoproteína
ALT - Alanina Aminotransferase
AST - Aspartato Aminotransferase
ccc DNA - covalently closed circular DNA
CHC - Carcinoma Hepatocelular
CPN – Consulta Pre Natal
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EH - Encefalopatia Hepática
EHT - Elastografia Hepática Transitória
EPI - Equipamento de Protecção Individual
ETV - Entecavir
FA - Fosfatase Alcalina
HSH - Homens que fazem Sexo com Homens
IMC - Índice de Massa Corporal
INF - Interferon
INLS - Instituto Nacional de Luta contra a SIDA
ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa
ITS - Infecção de Transmissão Sexual
MTS - Mulheres Trabalhadoras de Sexo
OMS - Organização Mundial de Saúde
PAV - Programa Alargado de Vacinação
PBE - Peritonite Bacteriana Espontânea
Peg INF - Interferon Peguilado
RNA - Ácido Ribonucléico
SHR - Síndrome hépato-renal
SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TARV - Tratamento Antirretroviral
TDF - Tenofovir
VE - Varizes esofágicas
VHA - Vírus da Hepatite A
VHB - Vírus da Hepatite B
VHC - Vírus da Hepatite C
VHD - Vírus da Hepatite D
VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana
3TC - Lamivudina

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - HEPATITE A.....	17
1. INTRODUÇÃO	17
2. EPIDEMIOLOGIA	17
3. O AGENTE INFECCIOSO	17
4. TRANSMISSÃO	17
5. QUADRO CLÍNICO-LABORATORIAL.....	18
6. DIAGNÓSTICO.....	18
7. TRATAMENTO.....	19
8. PREVENÇÃO.....	19
CAPÍTULO II - HEPATITE B.....	20
9. INTRODUÇÃO	20
10. EPIDEMIOLOGIA	20
11. O AGENTE INFECCIOSO	22
12. FORMAS DE TRANSMISSÃO.....	24
13. ABORDAGEM.....	24
5.a. Aconselhamento e testagem.....	24
5.b. Grupos de maior vulnerabilidade.....	25
14. QUADRO CLÍNICO-LABORATORIAL.....	25
14.a. Fases clínicas da Hepatite B.....	27
14.b. Acção viral e resposta imunológica.....	29
14.c. Manifestações extra-hepáticas	30
14.d. Interação com outros agentes hepatotrópicos	31
15. DIAGNÓSTICO.....	31
15.a Critérios para diagnóstico	31
Algoritmo 1. Diagnóstico laboratorial de Hepatite B	32
15.b. Avaliação clínica e análises necessárias ao diagnóstico.....	33
Quadro 1. Análises iniciais para pacientes com Hepatite B	34
15.c. Interpretação de marcadores serológicos.....	34
Quadro 2: Interpretação dos marcadores serológicos da infecção pelo VHB	35
15.d. Outros exames complementares específicos	36
Quadro 3. Classificação METAVIR	36
Quadro 4. Cálculo de APRI e FIB-4	38
Quadro 5. Marcadores de fibrose e pontos de corte para equivalência com METAVIR	38

16.	ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E TRATAMENTO DA HEPATITE B AGUDA.....	38
17.	ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÓNICA	39
	Algoritmo 2. Indicação de tratamento em portadores Hepatite B	42
	Quadro 6. Análises periódicas para pacientes em tratamento (Hepatite B crónica).....	43
	Quadro 7. Análises periódicas para pacientes sem indicação tratamento (Hepatite B crónica).....	43
18.	TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA.....	43
	18.a. A escolha do tratamento	43
	Quadro 8. Dose diária de Entecavir recomendada para crianças virgens de tratamento, conforme peso	44
	18.b. Quando interromper o tratamento	44
	18.c. Retratamento	45
19.	POPULAÇÕES ESPECÍFICAS	45
	19.a. Gestantes.....	45
	19.b. Transmissão vertical.....	46
	19.c. Hepatite B na infância	46
	19.d. Coinfecção VIH	46
	19.e. Coinfecção VHD.....	47
	19.f. Coinfecção VHC	48
20.	PREVENÇÃO.....	49
	20.a. Transmissão vertical	49
	20.b. Vacinação	49
	20.c. Transmissão sexual.....	50
	20.d. Transmissão ocupacional	50
	20.e. Sangue e hemoderivados	50
	20.f. Cuidados com materiais.....	50
	20.g. Pessoas que usam drogas.....	51
CAPÍTULO III - HEPATITE C.....		52
21.	INTRODUÇÃO	52
22.	EPIDEMIOLOGIA	53
23.	FISIOPATOGENIA	53
	23.a) O agente infeccioso.....	53
24.	TRANSMISSÃO.....	54
25.	ABORDAGEM.....	55
	25.a) Aconselhamento e testagem	55

25.b) Situações de maior vulnerabilidade.....	55
Quadro 9. Situações de maior vulnerabilidade.....	55
26. QUADRO CLÍNICO.....	56
26.a) Hepatite C aguda.....	56
Quadro 10. Diagnóstico de Hepatite C aguda.....	57
26.b) Hepatite C crônica.....	57
Quadro 11. Diagnóstico de Hepatite C crônica.....	57
Quadro 12: Escala de Child-Pugh.....	58
26.c) Manifestações extra-hepáticas.....	58
26.d) Coinfecção VIH.....	59
26.e) Transmissão vertical (TV) do VHC e criança exposta.....	60
27. DESPISTE E DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C.....	60
28. ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C.....	61
28.a) Avaliação clínica.....	61
28.b) Avaliação laboratorial.....	62
Quadro 13. Exames periódicos para portadores de Hepatite C crônica.....	62
29. TRATAMENTO.....	64
29.a) Indicações de tratamento.....	64
29.b) A escolha do tratamento.....	65
Quadro 14. Tratamento para Hepatite C crônica em adultos com no mínimo 18 anos.....	66
29.c) Monitoração de efeitos adversos e de resposta ao tratamento.....	67
Quadro 15. Avaliações preconizadas durante o tratamento de Hepatite C com DAA.....	67
CAPÍTULO IV- MANEJO DAS COMPLICAÇÕES.....	68
30. Cirrose.....	68
31. Ascite e Peritonite Bacteriana Espontânea.....	69
32. Hipertensão portal.....	71
33. Esplenomegalia e hiperesplenismos.....	72
34. Encefalopatia hepática.....	72
Quadro 16: Estadiamento de encefalopatia hepática.....	73
35. Síndrome hépato-renal.....	73
36. Carcinoma Hepato Celular.....	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

CAPÍTULO I - HEPATITE A

1. INTRODUÇÃO

O Vírus da Hepatite A (VHA) é transmitido fundamentalmente por via fecal-oral e a infecção, embora potencialmente grave, tende a ser autolimitada, não evoluindo para a cronicidade; o que torna a Hepatite A especialmente diferente das Hepatites B, C e D.

Por ser uma doença prevenível a partir de hábitos de higiene, estruturação sanitária e vacinação, a Hepatite A está intimamente relacionada com o nível socioeconómico regional.

2. EPIDEMIOLOGIA

De distribuição universal, a Hepatite A é mais comum em países com condições sanitárias precárias e baixa cobertura vacinal.

O VHA é o agente infeccioso mais comum como causa de hepatite aguda no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que haja 100 milhões de infecções por VHA e 1,5 milhão de casos sintomáticos anualmente em todo o mundo, e estes são responsáveis por 15.000 a 30.000 mortes por ano.

De acordo com dados da Direcção Nacional de Saúde Pública, em 2015 foram notificados em Angola 3979 novos casos de Hepatites Virais de transmissão digestiva (Hepatites A e E), resultando em 54 mortes, em 2016 notificou-se 2305 novos casos e 28 óbitos.

3. O AGENTE INFECCIOSO

O VHA é um *Picornaviridae* não envelopado, do género Hepatovirus, que contém uma cadeia simples de RNA. O RNA viral é de cadeia simples, envolto por uma cápsula protéica.

Existem sete genótipos, sendo que três infectam naturalmente primatas não humanos e quatro que infectam o homem. Os genótipos mais frequentemente encontrados nas infecções humanas são os genótipos I e III. O genoma do VHA é semelhante ao dos demais *Picornaviridae*.

4. TRANSMISSÃO

O VHA é transmitido principalmente por via fecal-oral através de alimentos ou água contaminados, ou por contacto próximo com uma pessoa infectada. O indivíduo infectado pode transmitir o VHA desde 2 semanas antes do início dos sintomas até 2 semanas após o princípio das manifestações.

Com a melhoria nas condições de saneamento e ampliação da cobertura vacinal, paulatinamente são notadas quedas nos níveis de endemicidade. Em países de alta endemicidade, onde se relacionam baixa cobertura vacinal e saneamento básico inadequado, a maioria das pessoas adquire VHA na infância, tornando-se imunes ao vírus. Já em áreas de baixa endemicidade, a tendência é que adultos sejam os mais

susceptíveis à infecção, relacionando-se com viagens ou mudança para áreas de alta endemicidade, ou praticas como sexo anal-oral com pessoas infectadas.

5. QUADRO CLÍNICO-LABORATORIAL

O período de incubação da infecção aguda por VHA é de 15 a 45 dias. As manifestações clínicas são variáveis, podendo ser assintomática em 15% dos casos.

Quando sintomática, os achados típicos da Hepatite A aguda incluem fadiga, mal-estar, náuseas, vômitos, anorexia, febre e dor no hipocôndrio direito, icterícia, diarreia e hepatoesplenomegalia. A frequência destas manifestações é variável, não sendo obrigatórias todas elas para se suspeitar de Hepatite A, especialmente em áreas de alta endemicidade.

Embora a maioria das infecções agudas por VHA seja auto-limitada, a gravidade dos sintomas pode variar com a idade e comorbidades simultâneas, particularmente a Hepatite viral crônica por outros agentes.

Em crianças, a infecção aguda por VHA geralmente é silenciosa ou subclínica, mas aproximadamente 30% dos pacientes infectados com mais de 6 anos apresentam sintomas como icterícia e dor abdominal. Em adultos, o quadro clínico tende a ser mais expressivo.

Pacientes com Hepatite A aguda geralmente têm níveis significativamente elevados de enzimas hepáticas e bilirrubina, com ALT e AST não raramente superior a 1000 UI / L. A FA e γ GT também podem estar elevadas.

A melhoria dos exames laboratoriais tende a evoluir dentro de 1 a 6 semanas após o início da doença. Aproximadamente 85% dos pacientes que estão infectados com VHA têm recuperação clínica e bioquímica completa em 3 meses e quase todos têm uma recuperação completa em 6 meses.

Contudo, cerca de 1% dos pacientes infectados evoluem para forma fulminante da doença, caracterizada por icterícia, coagulopatia e encefalopatia hepática num intervalo de até 8 semanas. Trata-se de condição grave, com letalidade elevada (40 a 80% dos casos). A Hepatite fulminante está relacionada à degeneração e necrose maciça dos hepatócitos.

6. DIAGNÓSTICO

A identificação do marcador serológico **anti-VHA IgM** define o diagnóstico de Hepatite Aguda A. Surge precocemente na fase aguda da doença e começa a declinar após a segunda semana, desaparecendo em cerca de 3 meses.

O anti-VHA IgG estará presente no período de convalescença da doença e persistirá por tempo indefinido, conferindo imunidade específica contra o VHA.

7. TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para a Hepatite A. Se necessário, deve ser prescrito tratamento sintomático. São recomendados a não ingestão de bebidas alcoólicas pelo menos durante 6 meses e o repouso relativo enquanto houver sintomas.

8. PREVENÇÃO

Saneamento básico e vacinação são os pilares da prevenção da Hepatite A. A vacina da Hepatite A é clinicamente bem tolerada e apresenta alta imunogenicidade, sendo que mais de 95% das pessoas que recebem vacina apresentam anticorpos anti-VHA 30 dias após a primeira dose.

Em relação à vacinação contra a Hepatite A, são recomendadas duas doses. O intervalo mínimo entre cada dose é de 6 meses, e a primeira aplicação deve ser feita a partir dos 12 meses de vida.

CAPÍTULO II - HEPATITE B

9. INTRODUÇÃO

Embora seja considerada uma doença prevenível, a Hepatite B ainda apresenta alta prevalência em África. Está especialmente relacionada com regiões de baixa cobertura vacinal, onde as transmissões materno-fetal e horizontal são notoriamente importantes.

A Hepatite B tem o seu curso na maioria das vezes de forma silenciosa. Quando sintomáticos, porém, os indivíduos infectados apresentam frequentemente manifestações de doença hepática avançada e ou neoplasia relacionada, e neste momento a terapêutica passa a ter acção limitada, muitas vezes não conseguindo impedir que o paciente evolua com as complicações da cirrose ou neoplasia, incluindo óbito.

Desta forma, a intervenção na prevenção e no diagnóstico precoce de portadores do VHB constituem medidas importantes para controlo da doença no país, com necessidade de oferta de recursos e capacitação de profissionais de saúde.

10. EPIDEMIOLOGIA

As Hepatites Virais têm grande importância na saúde pública a nível global, considerando o número de indivíduos atingidos e a possibilidade de complicações nas suas formas aguda e crónica.

Devido ao seu curso em geral assintomático, a maioria dos pacientes desconhece o seu estado de portador.

A OMS estima que 253 milhões de pessoas viviam com infecção crónica por Hepatite B em 2022, com 1,1 milhão de mortes estimadas, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (câncer hepático primário). A mesma estimativa refere que mais de 63% dos portadores crónicos do VHB estão em África e na região do Oeste do Pacífico na Ásia.

O Relatório Mundial 2021 sobre Hepatites chama a atenção que apenas 2% das pessoas que vivem com Hepatite B em África sabem qual a sua situação em termos serológicos e que menos de 1% recebem tratamento.

A disseminação da prática de vacinas em crianças reduziu consideravelmente a incidência de novas infecções crónicas. Comparativamente à era pré-vacina (1980 – 2000) e 2015, a proporção de crianças abaixo de 5 anos de idade que se tornaram cronicamente infectadas mundialmente caiu de 4,7 para 1,3%. Contudo, em África, a prevalência ainda se mantém em torno de 2,5%.

Em Angola, dados publicados apontam para a caracterização do país como sendo de alta prevalência. Contudo, as informações no país ainda são restritas, especialmente para avaliação de possíveis diferenças regionais e grupos populacionais.

Estudos nacionais de seroprevalência identificaram taxas de infecção pelo VHB de 8,7% em 2004, 12,1% em 2005 e 8,4% em 2007, a partir de dados colhidos em grávidas em consultas de acompanhamento pré-natal.

Num estudo realizado num hospital público em Luanda, publicado em 2010, foram analisadas serologias de 508 pacientes, encontrando-se uma prevalência de AgHBs de 15.1% e antiHBC de 79.7%.

Outro estudo avaliou dados de prevalência de Infecções Transmissíveis por Transfusão em doadores de Sangue na província de Bié. Entre 2005 e 2020, foram avaliados 57.979 doadores de sangue, sendo que a maioria das doações (70,7%), ocorreram entre 2016 e 2020. A proporção média de doadores de sangue rastreados para ITS foi de 98,2% para VHB. Entre os registrados, 10.172 foram identificados com uma prevalência geral de VHB de 8,4% (IC 95%: 8,2–8,7), sendo que foi significativamente maior entre os homens (9,0%) do que entre as mulheres (6,8%).

Em 2021, o estudo de soropositividade e fatores sociodemográficos associados ao VIH, VHB, VHC e sífilis em 500 parturientes da Maternidade Irene Neto na cidade do Lubango (Huíla), o VHB foi detectado em 8,6% (43/500, IC 95% 6,5 a 11,4) destas. O estudo teve como objectivo caracterizar as infecções por VIH, VHB, VHC e *T. pallidum*, a sua taxa de seropositividade e associação com fatores sociodemográficos, que não foi estatisticamente significativa.

Um estudo sobre desafios duradouros na prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B em Angola, realizado entre Julho e Setembro de 2007, com 1.012 gestantes dos 13 a 46 anos (média 24,5±6.6) testadas para AgHBs, 88 (8,7%, IC 95%: 6,9–10,6) foram positivas, em que nenhum fator de risco significativo foi associado à infecção pelo VHB.

Também foram avaliadas populações chave entre 2016 e 2017 (projecto LINKAGES), encontrando-se prevalência para Hepatite B de 12,4% entre HSH e Transgéneros e 6,3% entre MTS em Luanda. Em Benguela, a prevalência de Hepatite B entre HSH e Transgéneros foi de 22,9%, e para as MTS foi de 14,2%.

Em 2019, uma pesquisa de vigilância biológica e comportamental em camionistas de longo curso nas províncias de Benguela, Huila, Huambo, Luanda e Lunda Sul, mostrou uma prevalência de 12% nessa população.

De acordo com dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Sangue de Angola, a prevalência de AgHBs positivo entre doadores de sangue foi 6,1% no ano de 2019, 6,5% em 2020 e 4,5% em 2021. Uma provável justificação para prevalências mais baixas do que encontrada em estudos seria a presença de doadores assíduos, diminuindo assim a proporção de resultados positivos.

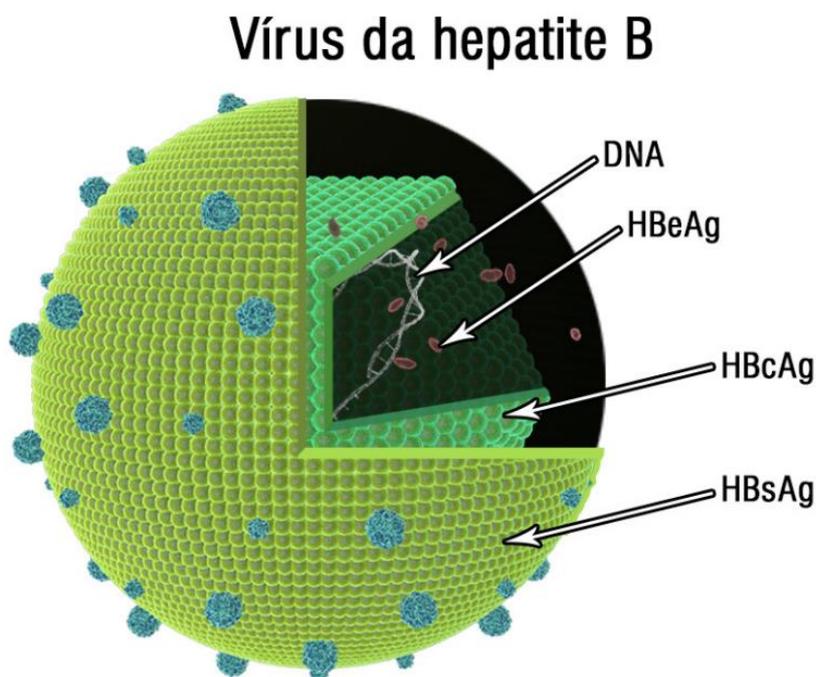
Com estas informações, o MINSA, através do INLS, definiu a Hepatite B como prioridade para actuação a nível de saúde pública.

11. O AGENTE INFECCIOSO

Com tropismo pela célula hepática, o vírus da Hepatite B classifica-se como pertencente à família *Hepadnaviridae*. Apesar dos *Hepadnavirus* terem uma preferência pelas células hepáticas, partículas de DNA de *Hepadnavirus* podem ser observadas nos rins, pâncreas e células mononucleares. Embora se questione sobre a capacidade replicativa do VHB em sítios extra-hepáticos, está documentada a capacidade infectiva do vírus em linfócitos.

O seu pequeno genoma é constituído por ácido desoxirribonucleico (VHB-DNA), contendo 3.200 nucleotídeos. O VHB replica-se por via da transcriptase reversa e o gene do VHB tem ordem, número e sequência genómica homólogos aos de alguns retrovírus. O VHB é composto por vários antigénicos, incluindo o AgHBs, o core (AgHBc) e o antigénio E (AgHBe).

Figura 1: Representação gráfica do VHB (Adaptado de TELELAB/BR)



O vírus B circula primariamente no sangue e se replica nos hepatócitos em torno de 10^{11} (100.000.000.000 cópias m/l) por dia, enquanto que o vírus do VIH se replica aproximadamente de 10^9 (1.000.000.000 cópias m/l) por dia. A sua alta replicação influencia na produção de vírus mutantes, que poderão trazer repercussões clínico-laboratoriais.

O VHB entra no hepatócito por mecanismos ainda não totalmente reconhecidos. O DNA é transportado para o núcleo, onde se modifica numa forma circular fechada chamada ccc DNA. RNAs mensageiros (mRNAs virais) são transportados a partir do núcleo, para formação estrutural de componentes de novos vírus. A persistência do ccc DNA nos hepatócitos é factor determinante para a manutenção da infecção pelo VHB, com possibilidades de reactivação em situações de imunossupressão.

A vida média do VHB circulante é de um a três dias, ao passo que nos hepatócitos a vida média varia de 10 a 100 dias. O vírus é altamente infeccioso e sabe-se que uma só partícula viral é suficiente para infectar o ser humano.

O período de infectividade do portador de Hepatite B pode ser de várias semanas antes do início dos primeiros sintomas até o final da fase aguda e pode prolongar-se por vários anos, dependendo da replicação do vírus durante o estado de portador.

A maioria dos estudos sugere que o VHB não tem acção citopática directa sobre o hepatócito. As lesões hepáticas fazem-se a partir de resposta imune celular e humoral. Na grande maioria dos adultos imunocompetentes, a resposta imune é acentuada, resultando em doença aguda, com redução importante da carga viral e desenvolvimento de imunidade celular.

O VHB sobrevive no sangue seco à temperatura ambiente por uma semana, e a sua sobrevivência poderá ser ainda maior se estiver em um local húmido, sobretudo em sangue, plasma ou soro e ao abrigo da luz. O vírus da Hepatite B mantém a capacidade infectante após a exposição ao éter, ao ácido (pH 2,4 por 6 horas) e ao calor (98°C por 1 minuto e a 60°C por 10 horas).

Variações genotípicas do VHB

Existem oito genótipos do VHB, que recebem denominação de A a H, distintos entre si pela sequência de nucleotídeos no genoma, variando quanto a distribuição geográfica. Em Angola, o genótipo E parece ser predominante, porém há relatos da existência dos genótipos A e D.

A variabilidade genética entre os diferentes genótipos é de no mínimo 8%. Em cada genótipo, há variabilidade mínima de 4% entre seus subgenótipos.

Há evidências de que a resposta ao tratamento e a evolução para Hepatite crónica variam em função desses genótipos, uma vez que alguns deles apresentam melhor resposta ao interferon, como o A e o B. Por outro lado, os genótipos C e F parecem estar relacionados a maiores riscos de carcinogénese. Todavia, neste momento, os genótipos do VHB ainda não são amplamente utilizados na rotina clínica para tomada de decisão terapêutica.

12. FORMAS DE TRANSMISSÃO

O VHB está presente em diversos fluidos corporais de indivíduos infectados (sangue, saliva, sémen, secreções vaginais), sobrevivendo em sangue seco à temperatura ambiente, pelo menos por uma semana.

A transmissão do VHB pode ocorrer por via perinatal, durante e após o parto, através de contacto com mucosas ou ferimentos na pele, pelo uso de drogas injectáveis, por transfusões de sangue, especialmente em casos em que não haja análise do sangue do dador, além de outras formas, em que não se consegue definir a via de transmissão entre os apontamentos anteriores. As relações sexuais constituem uma importante via de transmissão da Hepatite B, sendo considerada uma das ITS de grande relevância.

O risco de transmissão vertical é de 70 a 90%, quando a gestante se apresenta com replicação viral definida pela presença do AgHBe e/ou elevadas cargas virais. Em gestantes com AgHBe não reactivo e/ou carga viral baixa, a transmissão vertical ocorre em até 40% dos casos. A carga viral materna é o principal factor associado ao fracasso da profilaxia do recém-nascido, em situações em que as crianças foram devidamente imunizadas.

13. ABORDAGEM

13.a. Aconselhamento e testagem

O aconselhamento é um diálogo que visa proporcionar ao indivíduo condições de avaliar riscos, tomar decisões e enfrentar problemas relacionados com as ITS/SIDA/Hepatites Virais, devendo o profissional de saúde ouvir as suas preocupações, desmistificar ideias, propor reflexão e superação das dificuldades, além de prover informação e apoio emocional.

Além do já descrito, o aconselhamento tem o papel de avaliar situações de vulnerabilidade, oferecer medidas de prevenção e avaliar risco de janela imunológica (infecção aguda, em que marcadores ainda não se encontram reactivos), para repetição de testes e/ou encaminhamento à vacinação para Hepatite B.

Diante de serologias negativas, deve-se enfatizar o uso de medidas preventivas, incluindo a vacinação e o uso de preservativo em relações sexuais; e, em casos de serologias reactivas, a revelação diagnóstica deve fazer parte de um processo que facilite a adesão do paciente ao seguimento clínico e possível tratamento.

Considerando as formas de transmissão da Hepatite B, o aconselhamento, a divulgação das profilaxias e o momento da triagem serológica/diagnóstico devem ser aproveitados para orientação quanto às outras ITS, oferecendo rastreio para o VIH e alertando para a sífilis, especialmente para seu tratamento em mulheres na idade fértil, visando diminuir os riscos de transmissão materno-fetal.

13.b. Grupos de maior vulnerabilidade

São considerados grupos de maior vulnerabilidade, aqueles em que há maior frequência/risco de contacto com secreções potencialmente infectadas pelo VHB, como, por exemplo, presença de contactos domiciliários, relações sexuais desprotegidas, transmissão vertical, transfusões de sangue e hemoderivados, entre outros.

Podem e devem ser investigados para Hepatite B (oferecer teste):

- Casos suspeitos: pacientes ictericos e/ou com alteração de enzimas hepáticas e/ou sinais físicos de doença avançada
- Gestantes
- Filhos de portadoras de Hepatite B
- Contactos domiciliários de portadores de Hepatite B
- Pessoas que tiveram contacto sexual com portadores do VHB
- Pessoas que compartilharam objectos perfuro-cortantes ou objectos no consumo de drogas injectáveis e/ou inaláveis
- Pessoas com múltiplos parceiros sexuais
- Pessoas que tiveram relação sexual sem o uso de preservativo
- Pessoas com outras ITS, portadores do vírus da Hepatite C e/ou de VIH
- Profissionais de saúde e/ou cuidadores de pacientes que, durante procedimentos, sofreram acidente com material biológico (perfuro-cortante e/ou contacto com secreções com mucosas)
- Indivíduos com exposição cutâneo-mucosa por brincos, tatuagens, maquilhagem definitiva, dentre outros, em que não foram tomados os devidos cuidados de biossegurança
- Pessoas que tenham sido submetidas a processos de escarificação ou acupuntura, em situações inadequadas de cuidados de biossegurança
- Pessoas com história de transfusão de hemoderivados ou que passaram por hemodiálise
- Profissionais liberais como podólogos, manicuras e tatuadores, com relato de acidente com material perfuro-cortante
- Homens que fazem sexo com outros homens
- Indivíduos que procurem o serviço espontaneamente, para esse fim.

14. QUADRO CLÍNICO-LABORATORIAL

A Hepatite B, aguda ou crónica, nem sempre é sintomática. Após um período de incubação variável entre 30 a 180 dias, os indivíduos infectados podem desenvolver um quadro de Hepatite aguda, na maioria das vezes subclínica e anictérica. Apenas cerca de 20% dos portadores de Hepatite B aguda evoluem com icterícia e em até 0,5% dos pacientes, a doença assume carácter fulminante, com alta letalidade.

O VHB é o causador mais frequente de formas fulminantes, que podem ocorrer nas infecções agudas, em casos de reactivação de quadros crónicos, estados de superinfecção, na vigência de toxicidade medicamentosa e ingestão abusiva do álcool. Pode evoluir com encefalopatia hepática, edema cerebral, coagulopatia, hipoglicemia, distúrbios cardiocirculatórios, insuficiência renal, infecções associadas e frequentemente evolui para óbito.

A cronicidade da infecção é definida como persistência do vírus, ou seja, pela presença do AgHBs por mais de seis meses, detectada por meio de testes serológicos. O principal factor associado à evolução para cronicidade é a faixa etária na qual ocorre a contaminação:

- Nos indivíduos adultos infectados pelo VHB a cura espontânea ocorre em cerca de 90% dos casos e evoluem para a cronicidade cerca de 10% dos casos. Pacientes crónicos têm 8 a 10% ao ano de probabilidade de apresentar cirrose. Nestes, o risco de evoluírem para carcinoma hepato-renal é de 2 a 5% ao ano e de apresentarem descompensação hepática é de 20% a cada 5 anos.
- Em recém-nascidos de gestantes com evidências de replicação viral, a taxa de cronicidade pode chegar a 90%.
- Em crianças entre 1 e 5 anos, situa-se entre 25 e 30%.

Factores comportamentais e genéticos, características demográficas ou concomitância de substâncias hepatotóxicas aumentam o risco de cirrose e neoplasia primária do fígado nos portadores crónicos do VHB, tais como: consumo de álcool, fumo, género masculino, extremos de idade, história familiar de CHC, contacto com carcinogénico tais como aflatoxinas. A replicação viral persistente e acentuada, a presença de cirrose, o genótipo C do VHB, a mutação na região promotora do pré-core e a coinfeção com o VIH e do vírus da Hepatite C (VHC) também são factores que aumentam a probabilidade de evolução para formas graves.

O CHC pode se desenvolver mesmo após o clareamento (negativação) do AgHBs, o que define indicação para acompanhamento regular dos pacientes AgHBs negativos, ainda que estejam com a infecção controlada. Durante o ciclo do VHB nos humanos, observa-se a integração do genoma do VHB nos cromossomas das células em 85% dos pacientes com carcinoma hepatocelular associado ao VHB. Embora a cirrose seja um factor de risco para CHC, o mesmo pode ocorrer ainda mesmo na sua ausência.

14.a. Fases clínicas da Hepatite B

HEPATITE B AGUDA

A Hepatite B Aguda pode ser dividida em 3 fases:

- a) **Fase pré-ictérica ou prodrômica:** pode ser assintomática e muitas vezes diagnosticada por achados laboratoriais. Quando presentes, os sintomas são inespecíficos, podendo ocorrer: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, raramente obstipação, febre baixa, cefaleia, mal-estar, astenia, fadiga, mialgia, intolerância à gordura, colúria, hipocolia ou acolia fecal, dores abdominais e epigástricas, artralgia ou artrite e exantema cutâneo, com a duração de aproximadamente 3 a 10 dias. Pode evoluir para icterícia, ou sintomas semelhantes a uma gripe.
- b) **Fase ictérica:** Acontece em 30% dos casos. Habitualmente precedida por dois a três dias pela colúria. A hipocolia ou acolia fecal podem surgir por períodos curtos, em geral entre 7 a 10 dias. Geralmente ocorre diminuição dos sintomas iniciais que tendem a desaparecer, como a febre, manifestações digestivas, artralgias e cefaleias. Nesta fase, pode surgir uma hepatomegalia discreta e dolorosa e eventualmente a esplenomegalia.

Nos casos de icterícia acentuada, há colestase associada. Ocorre hiper bilirrubinemia intensa e progressiva, aumento de ALT, AST, FA e γ GT. A persistência dos níveis séricos aumentados destas análises por mais de seis meses pode ser indicativa de evolução para a cronicidade.

- c) **Fase de convalescença:** A recuperação clínico-laboratorial ocorre após algumas semanas, podendo persistir, contudo, sinais inespecíficos como astenia, por vários meses.

Ressalta-se que, com relação a exames complementares, as aminotransferases (ALT e AST) embora inespecíficas, são marcadores sensíveis de lesão do parênquima hepático. A elevação da ALT geralmente é maior que da AST e pode ser encontrada já durante o período prodrômico. Níveis mais elevados de ALT, quando presentes, não guardam correlação directa com a gravidade da doença. As aminotransferases, na fase mais aguda da doença, podem elevar-se em torno de dez vezes acima do limite superior da normalidade. São também encontradas outras alterações inespecíficas como elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e discreta linfocitose – eventualmente com atipia linfocitária.

São aspectos clínicos que indicam gravidade: vômitos repetidos, febre prolongada, hemorragias espontâneas e sinais de encefalopatia hepática (sonolência e/ou agitação psicomotora, “flapping”, torpor e coma). Laboratorialmente pode avaliar-se a gravidade por alterações na coagulação (prolongamento do INR).

A pesquisa dos antecedentes epidemiológicos poderá auxiliar numa melhor caracterização para hipótese diagnóstica. Entre outros, deve-se perguntar sobre antecedentes de vacinação, possíveis Hepatites agudas prévias, uso de álcool ou medicamentos, hemotransfusões prévias, procedimentos cirúrgicos anteriores. Deve-se igualmente efectuar o diagnóstico diferencial com a maioria das doenças agudas febris prevalentes no país: Malária, Dengue, Leptospirose e outras Arboviroses em geral.

A **Hepatite Fulminante** é uma forma rara de manifestação da Hepatite B, ocorrendo em até 0,5% dos pacientes. Os pacientes que cursam com hepatite B fulminante apresentam agravamento dos parâmetros clinico-laboratoriais cerca de até 1 mês após início de sintomas, traduzidos em sinais de falência hepática (coagulopatia e encefalopatia).

A Hepatite fulminante está relacionada com resposta humoral exuberante contra o VHB, sendo frequente encontrarem-se baixas cargas virais do VHB. É mais comum em casos de coinfeção pelo VHD ou após recuperação de terapia imunossupressora. Embora o tratamento com antivirais na fase aguda da Hepatite B não seja indicação de rotina, deve-se avaliar seu uso em pacientes com Hepatite fulminante. A letalidade é alta e o transplante hepático se faz necessário para a maioria dos casos.

HEPATITE B CRÓNICA

Em geral, portadores de Hepatite B Crónica são assintomáticos, sendo que as manifestações clínicas aparecem apenas em fases adiantadas de lesão hepática, com a cirrose hepática e suas complicações. Muitas vezes, o diagnóstico é feito ao acaso, a partir de alterações esporádicas de exames de avaliação de rotina (por exemplo, alteração de enzimas hepáticas ou trombocitopenia) ou na triagem em bancos de sangue.

Ao exame físico, deve-se pesquisar possíveis alterações hepáticas (hepatomegalia, nodulações), além de esplenomegalia, presença de ascite, circulações superficiais colaterais, icterícia e outros estigmas de doença hepática crónica (atrofia da eminência tenar e hipotenar, ginecomastia, rarefação pilosa e inversão do pelo púbico).

Durante períodos de reactivação, o portador de Hepatite B tende a manter-se assintomático na maioria das vezes. Contudo, pode haver sinais/sintomas de Hepatite aguda e/ou fulminante.

Nos pacientes com Hepatite crónica B pode-se observar, durante a sua longa evolução, a presença de fases distintas e de duração variável (descritas a seguir), que não obedecem necessariamente à sequência exposta aqui de forma didáctica.

14.b. Acção viral e resposta imunológica

1ª fase: Imunotolerância

Fase em que o sistema imune do indivíduo infectado tolera a replicação viral, não havendo, portanto, sinais importantes de lesão hepática. Apesar de menos agressiva, esta fase costuma ter como característica associada a alta replicação viral, o que traduz riscos maiores de transmissão. O principal factor de duração da fase de imunotolerância é a idade, sendo mais longa em crianças que adquiriram Hepatite por transmissão vertical.

Caracterizada por: elevada carga viral (em geral, acima de 200.000 UI/mL), enzimas hepáticas dentro da normalidade, ausência de sinais de fibrose hepática e AgHBe reativo (marcadores serológicos serão discutidos posteriormente). Sem indicação de tratamento com drogas actualmente disponíveis, requerendo monitorização.

2ª fase: Imunoactividade

A segunda fase da Hepatite crónica pelo VHB caracteriza-se por uma maior lesão dos hepatócitos por esgotamento da tolerância imunológica.

Caracteriza-se por carga viral em geral mais baixa que a fase anterior, enzimas hepáticas alteradas ou flutuantes, actividade necroinflamatória hepática, AgHBe reativo, com possibilidade de seroconversão para antiHBe.

3ª fase: Portador inactivo ou imunocontrolo

Há controlo parcial do hospedeiro com relação ao VHB, com inibição da replicação viral.

Caracteriza-se por carga viral baixa ou indetectável (geralmente, abaixo de 2.000 UI/ml), enzimas hepáticas normais e seroconversão do AgHBe para antiHBe. O risco de cirrose e hepatocarcinoma torna-se reduzido.

É importante ressaltar que a eliminação do VHB não pode ser realizada pelo fato de o DNA viral se integrar ao núcleo dos hepatócitos do hospedeiro, não sendo aplicado o conceito de cura para o portador do VHB.

4ª fase: Escape imunológico

Situação em que o AgHBe se mantém não reactivo, com ou sem Anti-Hbe reactivo. Observam-se, contudo, níveis mais elevados de carga viral e alteração de enzimas hepáticas, de forma flutuante ou sustentada.

Este fato pode ocorrer pela presença de mutações virais, em que a mais conhecida é a que ocorre no segmento pré-core do genoma do VHB. Nessa situação o AgHBe não é mais produzido, embora a replicação viral continue activa.

5ª fase: Reactivação

Esta fase se caracteriza por retomada da replicação viral e consequente lesão hepatocelular.

Este fenómeno pode dar-se por retomada da replicação viral no individuo, caracterizado com o retorno da positividade do AgHBe, em situações espontâneas ou relacionados a estados de imunossupressão (uso de quimioterápicos ou corticosteróides, por exemplo).

Esta fase implica em maiores riscos de descompensação, especialmente para pacientes já portadores de cirrose.

Alguns pacientes podem evoluir com negativação do AgHBs, com menores probabilidades de reactivação da doença. Porém, nestes casos, a replicação de VHB pode persistir, com manutenção do VHB-ADN no fígado em baixos níveis, fenómeno chamado infecção oculta pelo VHB (DNA VHB detectável no fígado e com <200 UI / ml ou VHB DNA não detectável no sangue), cuja relevância clínica não é clara.

Elevações substanciais e espontâneas da ALT (*flares*) ocorrem frequentemente na história natural da Hepatite crónica, resultantes de diversos factores etiológicos, como:

- Reactivação espontânea da Hepatite crónica B por uso de drogas imunossupressoras (quimioterápicos, corticosteróide, outros)
- Terapêutica específica imunomoduladora
- Variação genotípica do VHB
- Coinfecção com VIH
- Suspensão do tratamento antiviral
- Superinfecção por outros vírus hepatotrópicos e não hepatotrópicos

14.c. Manifestações extra-hepáticas

Podem ser verificadas nas fases aguda e crónica, estando associadas à circulação de complexos imunes relacionados a resposta ao VHB. Na Hepatite aguda, 10 a 20% dos pacientes podem apresentar manifestações extra-hepáticas, como febre, erupção cutânea, artralgias e poliartrites.

A poliarterite nodosa (PAN) é uma manifestação extra-hepática rara, caracterizada por vasculite em pequenas e médias artérias, associada a febre, erupção cutânea, hipertensão arterial, eosinofilia, dor abdominal, insuficiência renal e poliartrite. Nestas situações, os pacientes podem beneficiar de tratamento antiviral, devendo-se evitar o uso de corticóides que, embora possam melhorar o quadro extra-hepático, podem piorar a lesão hepática em si.

A síndrome nefrótica relacionada com a glomerulonefrite membranosa ou membranoproliferativa é manifestação rara, ocorrendo predominantemente em crianças. Embora a maioria dos pacientes evolua de forma benigna, a insuficiência renal pode ocorrer, particularmente em adultos, daí a indicação de tratamento.

14.d. Interação com outros agentes hepatotrópicos

A ocorrência de coinfeção ou superinfecção aguda por outros agentes virais (VHA, VHC, VHD, VIH, Parvovírus B19) entre portadores do AgHBs pode influenciar a história natural do VHB, acentuando o risco de evolução fulminante ou grave na Hepatite aguda, forma crónica de Hepatite, evoluindo com maior gravidade ou de rápida progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Portadores crónicos do VHB (AgHBs+ e anti-HBe+), podem ainda sofrer um processo de superinfecção aguda pelo VHB que tenha um genótipo diferente ao da infecção primária e, conseqüentemente, desenvolver Hepatite aguda, cursando com aumento da ALT e positividade para a fracção anti-HBc IgM.

15. DIAGNÓSTICO

15.a Critérios para diagnóstico

A infecção pelo VHB é notada a partir da detecção do **AgHBs**. **Para que se considere Hepatite Crónica pelo VHB, é necessária dosagem de AgHBs por duas vezes consecutivas, com intervalo de no mínimo 6 meses, sendo ambos os resultados positivos.**

Podem ser utilizadas variadas técnicas para a detecção do AgHBs, sendo, entre elas provas imunoenzimáticas, quimioluminescência e diferentes formas de testes rápidos, incluindo aglutinação, imunofiltração e imunocromatografia.

Em geral, os testes rápidos têm alta sensibilidade e especificidade, além de vantagens comparativas aos demais: fácil armazenamento e deslocamento de material para análise em regiões longínquas, não obrigatoriedade de rede eléctrica funcionando, rápido resultado, fácil interpretação de leitura (visual) e, em alguns casos, possibilidade de uso de sangue total, sem necessidade inclusive de centrifugação do material a ser analisado.

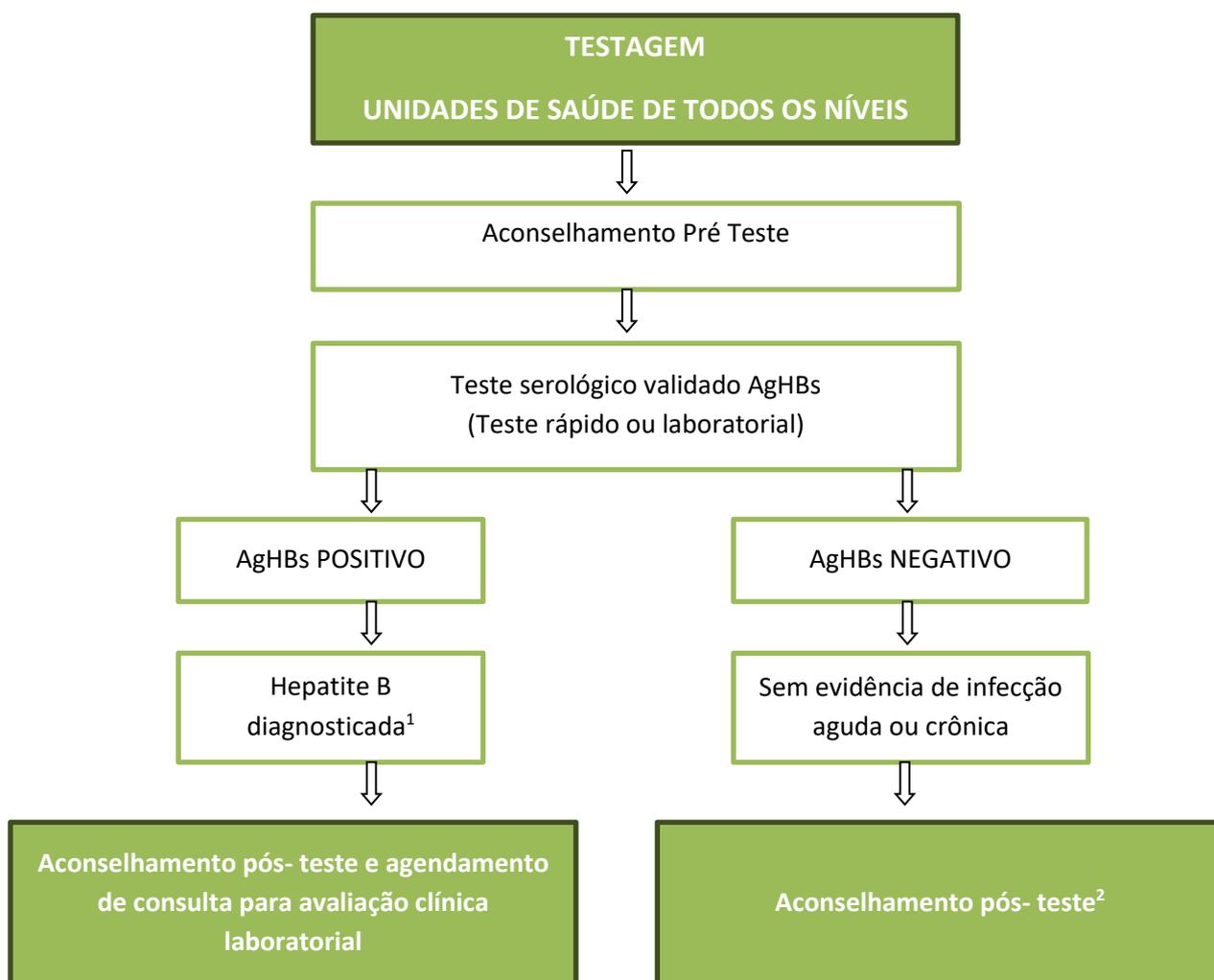
Embora sejam pré-qualificados pela OMS, todos os testes de diagnóstico para triagem devem obrigatoriamente passar por um processo de validação nacional, respeitando-se as características locais para análise de dados.

Para padronização a nível nacional, pretende-se realizar um processo de validação local dos testes pré-qualificados pela OMS. Devem levar-se em consideração, para além dos resultados de sensibilidade e especificidade locais, factores que podem favorecer o uso

dos testes em diversas realidades, tais como possibilidade de uso de sangue total, condição de armazenamento fora de geleiras, extensão de prazo de validade e custo.

Tendo em conta a situação de ser provável uma alta prevalência de Hepatite B no país, bem como a heterogeneidade nacional com relação ao acesso a recursos laboratoriais, é possível utilizar o teste rápido como diagnóstico (Algoritmo 1) para além dos testes serológicos convencionais, realizados em laboratório.

Algoritmo 1. Diagnóstico laboratorial de Hepatite B



1. Se foi a primeira vez que fez o AgHBs e não apresenta sinais e sintomas de Hepatite B aguda, deverá realizar novo AgHBs em 6 meses, para fechar o diagnóstico de portador crônico do VHB

2. Se testou somente com AgHBs e veio com resultado negativo, não é possível afirmar se a pessoa teve contacto passado com o VHB. Ao aconselhar, explicar e, se os antecedentes indicarem, recomendar a realização de antiHBc e antiHBs para diagnóstico de exposição passada e cura.

Todo caso diagnosticado deverá obrigatoriamente ser notificado, com o preenchimento correcto da Ficha de Notificação de Casos de Hepatites Virais Crônicas B e C (Anexo I).

15.b. Avaliação clínica e análises necessárias ao diagnóstico

Espera-se que a maioria dos pacientes com identificação de Hepatite B crónica estejam na condição de assintomáticos ou oligossintomáticos. Os achados podem ser referidos na história clínica ou detectados no exame físico e testes laboratoriais, principalmente no caso de hepatopatia avançada, com presença de qualquer alteração relacionada: dor abdominal, náuseas, vômitos, acolia fecal, colúria, icterícia, coagulopatias com ou sem presença de sangramento, desenvolvimento de circulação colateral visível, confusão mental, inversão do sono-vigília, “*flapping*”, entre outros.

Feito diagnóstico de Hepatite B crónica, parte-se para necessidade de testes complementares, para melhor percepção da condição do paciente, seguindo-se para uma definição de conduta. Estes testes podem incluir a dosagem sérica de carga viral do VHB, análises bioquímicas, ecografia abdominal, endoscopia digestiva, entre outros.

Para casos agudos, como se espera que o paciente evolua para resolução do quadro, opta-se, em geral, por avaliação física e laboratorial dos sintomáticos. Deverão ser solicitadas as seguintes análises para pacientes sintomáticos: ALT, AST, albumina, tempo de protrombina, hemograma com contagem de plaquetas, FA, γ GT. A análise que distingue a forma aguda da crónica é a dosagem de AntiHBcIgM, nem sempre disponível nos serviços de saúde. Portanto, a história clínica e epidemiológica do utente será importante para compor elementos para o diagnóstico.

A periodicidade de análises solicitadas em casos agudos será feita de acordo com a sintomatologia e sinais de disfunção hepática (por exemplo, sangramentos espontâneos, icterícia, náuseas, vômitos, confusão mental, dor abdominal). Indivíduos que evoluam com agravamento progressivo deverão ser hospitalizados para avaliação diária e eventualmente para indicação de terapêutica (casos de Hepatite grave/fulminante). Em casos com sinais e sintomas frustrados ou ausentes, devem-se repetir as análises 3 meses após a avaliação inicial, solicitando exames periódicos até a normalização dos resultados. Posteriormente, avaliação semestral até a conversão para antiHBs.

Todo paciente que tiver AgHBs positivo, deve ter a mesma análise realizada após 6 meses, para se diferenciar o diagnóstico de Hepatite aguda ou crónica.

Para casos que sejam diagnosticados Hepatite B, devem-se solicitar os exames, conforme descritos no Quadro 1. Estas análises permitem que se saiba qual a condição do paciente, para definição de conduta e serão melhor definidas a seguir.

Quadro 1. Análises iniciais para pacientes com Hepatite B

Análises obrigatórias
AgHBs, AgHBe, AntiHBe, Anti-VHC, Anti-VIH
AST, ALT, Fosfatase alcalina, Gama GT, Creatinina (calcular Clearance estimado de creatinina), Albumina, Glicemia de jejum, Alfafetoproteína
Hemograma completo, Tempo de Protrombina
Ecografia do abdomen superior
Análises desejáveis
Anti-VHA IgG
Carga viral do VHB
Colesterol total e frações, Triglicéridos
Urina II
Elastografia
Endoscopia Digestiva Alta (somente se sinais de hepatopatia crónica)
Biópsia hepática (somente se houver dúvidas de comorbidades hepáticas, a critério médico)

Pacientes identificados com Hepatite B sem sinais de hepatopatia avançada devem ser acompanhados nas unidades de saúde que já realizam tratamento de pacientes portadores de VIH. Caso o paciente apresente sinais de hepatopatia avançada em qualquer fase do acompanhamento, o mesmo deve ser encaminhado à unidade de referência, nomeadamente serviços de gastroenterologia.

15.c. Interpretação de marcadores serológicos

Seguem os principais marcadores de Hepatite B. O Quadro 2 demonstra a interpretação dos marcadores.

- **AgHBs:** primeiro marcador serológico a aparecer na infecção aguda. Surge em torno de 4 semanas após a infecção, sendo um antígeno que se encontra na superfície do vírus. Indica infecção crónica quando persiste reactivo por mais de 6 meses. Casos agudos que não evoluem para cronicidade têm o AgHBs em declínio após cerca de 24 semanas.
- **Anti-HBc Total:** marcador presente na infecção aguda (pelo componente IgM) e na crónica (pelo componente IgG). Permanece por toda vida naqueles que tiveram infecção pelo VHB.
- **Anti-HBc IgM:** marcador de infecção aguda. Pode persistir por até 32 semanas após a infecção, reaparecendo em casos de reagudização da doença.
- **AgHBe:** marcador de replicação viral, indica alta infecciosidade.
- **Anti-HBe:** surge em resposta à presença do AgHBe, levando ao seu desaparecimento. Indica o fim da fase replicativa, excepto nas ocasiões de cepas com mutação pré-core.

- **Anti-HBs:** único marcador de imunidade adquirida. Detectado geralmente entre 1 e 10 semanas após o desaparecimento do AgHBs. Encontrado isoladamente em pessoas vacinadas.

Mutações que interferem na interpretação de resultados: o VHB pode sofrer mutações em várias regiões do seu genoma, sendo uma das mais frequentes a mutação pré-core, que codifica o antígeno do AgHBe. A presença da mutação pode estar relacionada com o desenvolvimento de doença hepática mais grave, verificando-se evolução da doença a despeito da não identificação plasmática do AgHBe. Existem ainda, mutações que são capazes de desvincular a presença do antiHBs com a ausência do AgHBs, explicando a evolução da Hepatite a despeito da existência do antiHBs. Estas mutações foram identificadas em crianças expostas a partir de transmissão materno-fetal que receberam imunização, e em situações após transplante hepático.

Quadro 2: Interpretação dos marcadores serológicos da infecção pelo VHB

AgHBs	AntiHBc IgM	AntiHBc total	HbeAg	AntiHBs	AntiHBe	Interpretação	Conduta
-	-	-	-	-	-	Susceptível	Vacinação e orientações de prevenção.
+	-	-	-	-	-	Incubação ou Falso-positivo	Repetir marcadores em 30 dias.
+	+	+	+	-	-	Fase aguda	Investigar sinais clínico-laboratoriais de hepatopatia avançada. Se houver, encaminhar para referência. Caso contrário, manter acompanhamento. Investigar contactos.
+	-	+	+/-	-	+/-	Fase crónica	Repetir AgHBs em 6 meses para caracterizar cronicidade. Investigar sinais clínico-laboratoriais de hepatopatia avançada. Se houver, encaminhar para referência. Caso contrário, manter acompanhamento. Investigar contactos.
-	-	+	-	+*	+/-	Hepatite B resolvida	Investigar contactantes.
-	-	-	-	+*	-	Imunidade na resposta vacinal	

* Com o passar dos anos, o Anti-HBs pode estar em níveis indetectáveis pelo teste sorológico.

OBS: Perfis atípicos podem ser detectados e devem ser discutidos com especialista

15.d. Outros exames complementares específicos

Biópsia

A biópsia hepática não é um exame mandatório para se indicar tratamento.

Quando indicada, a biópsia hepática deve ser realizada por um profissional capacitado, em serviços de referência. Considera-se material representativo um fragmento de tecido hepático cilíndrico, íntegro, contendo de 10 a 20 espaços-porta. Após colheita, o material deverá ser imediatamente fixado em formol tamponado a 10% ou formol em salina a 10% e encaminhado ao laboratório de anatomia patológica.

Com o estudo anatomo-patológico é possível definir o grau de fibrose e também o grau de actividade inflamatória do fígado, além da identificação de outras possíveis alterações degenerativas, esteatose hepática, sobrecarga e depósitos de ferro. Estes e outros achados permitem inferir sobre a dinâmica do processo de fibrogénese, identificando a lesão como antiga ou se existe carácter progressivo, possibilitando a identificação de factores associados à doença de base que podem alterar a evolução da doença ou a resposta ao tratamento antiviral. Portanto, de certa forma, a biópsia hepática permite prever a evolução da doença.

Actualmente, utiliza-se a classificação METAVIR, em que se define necroinflamação em escala de 0 a 3, e fibrose em 0 a 4, conforme quadro abaixo.

Quadro 3. Classificação METAVIR

Actividade histológica	Actividade necroinflamatória	Fibrose	Fibrose
A0	Ausente	F0	Ausente
A1	Leve	F1	Portal sem septos
A2	Moderada	F2	Portal com raros septos
A3	Intensa	F3	Numerosos septos sem cirrose
		F4	Cirrose

A biópsia está contraindicada nas seguintes situações:

- Contraindicações relativas: ascite, obesidade mórbida, possibilidade de lesões hepáticas vasculares, amiloidose, incapacidade de cooperação do paciente;
- Contraindicações absolutas: coagulopatia grave, infecção no parênquima hepático, obstrução biliar extra-hepática, doença hepática descompensada; Contagem de plaquetas < 60.000/mm³, actividade de protrombina > 50%.

Por ser um método invasivo, a biópsia hepática pode associar-se a complicações bem documentadas em estudos retrospectivos e prospectivos.

Além disso, a análise histopatológica do tecido hepático é sistematicamente sujeita a variabilidades intra e interobservador, influenciadas fortemente pela qualidade do fragmento (diâmetro e comprimento; número de espaços-porta) e pela experiência do patologista.

Perante a dificuldade de acesso a recursos tecnológicos e recursos humanos capacitados para o procedimento e análise anátomo-patológica, ou havendo contra-indicação do procedimento, é possível utilizar-se recursos não invasivos.

Métodos não invasivos

Consistem em marcadores indiretos de fibrose e são particularmente interessantes uma vez que apresentam custos mais baixos, não necessitam de especialistas para execução e interpretação e têm menores riscos para o paciente. Como desvantagem, porém, estes testes não conseguem verificar todos os casos de fibrose, especialmente aqueles mais precoces e também pacientes com doença avançada; apresentam alta especificidade, mas relativa baixa sensibilidade.

Os métodos convencionais de imagem como a ecografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética possuem alta especificidade para o diagnóstico de cirrose hepática, mas exibem baixa sensibilidade para a identificação dos estádios iniciais de fibrose. A ecografia deve ser realizada periodicamente com principal objectivo de despiste de CHC.

A elastografia hepática transitória (EHT) foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crónicas e estimar o grau de fibrose, como alternativa à biópsia, sendo considerado um exame reprodutível, com elevada concordância intra e interobservador. Existem menos dados sobre o desempenho da elastografia em portadores do VHB do que em portadores do VHC, porém, de forma geral, o género e a idade do paciente e a etiologia ou a gravidade da hepatopatia não parecem afectar a reprodutibilidade do método. A reprodutibilidade, porém, pode ser reduzida na presença de IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$, esteatose em $\geq 25\%$ dos hepatócitos, estágio de fibrose hepática < 2 (METAVIR) e em indivíduos com espaços intercostais estreitos. No momento, a EHT é contra-indicada em gestantes, uma vez que não existem estudos que comprovem a segurança do exame neste contexto. Além disso, não é recomendável realizar o procedimento em pacientes com ascite ou obesidade, pois prejudicam a transmissão da onda elástica, impossibilitando a realização das medidas.

Por fim, a possibilidade de métodos que levem em conta somente o perfil laboratorial de pacientes é extremamente útil para se identificar aqueles com estágios mais avançados de fibrose, em situações de indisponibilidade de recursos mais sofisticados.

Os principais marcadores relacionados são APRI e FIB-4, com fórmula descrita no Quadro 4.

Quadro 4. Cálculo de APRI e FIB-4

$$\text{APRI} = (\text{AST}/\text{limite superior da normalidade}) \times 100 / \text{plaquetas } (10^9 / \text{L})$$

$$\text{FIB-4} = (\text{idade (anos)}) \times \text{AST (UI/L)} / (\text{plaquetas } (10^9 / \text{L}) \times [\text{ALT (UI/L)}^{1/2}])$$

Dois pontos de corte são tidos para avaliação do estágio de fibrose. Um ponto de corte elevado será considerado com alta especificidade, de forma que pacientes que se encontram com valores acima deste ponto muito provavelmente têm de facto fibrose (menos falso positivos); um ponto de corte mais baixo é definido para avaliar situações com alta sensibilidade, a fim de descartar a possibilidade de fibrose. Indivíduos que se encontram acima do ponto de corte mais elevado têm alta probabilidade de possuir fibrose (elegíveis ao tratamento), ao passo que aqueles que se encontram inferiormente ao ponto de corte mais baixo possuem alta probabilidade de não possuir fibrose.

Pacientes que se encontram entre os dois pontos de corte necessitam de reavaliações periódicas mais frequentes, ou outros exames que possam verificar de forma mais precisa grau de fibrose. No quadro 5, estão os valores dos pontos de corte para APRI, FIB-4 e equivalência em METAVIR para elastografia. Ressalta-se que o exame de elastografia fica comprometido em gestantes, obesos e indivíduos com ascite volumosa.

Quadro 5. Marcadores de fibrose e pontos de corte para equivalência com METAVIR

	APRI (baixo corte)	APRI (alto corte)	FIB-4 (baixo corte)	FIB-4 (alto corte)	Elastografia
METAVIR F4	1,0 Sensibilidade 82% Especificidade 57%	2,0 Sensibilidade 39% Especificidade 92%	-	-	> 11 – 14 KPa Sensibilidade 89% Especificidade 91%
METAVIR ≥ F2	0,5 Sensibilidade 77% Especificidade 78%	1,5 Sensibilidade 48% Especificidade 94%	1,45 Sensibilidade 89% Especificidade 42%	3,25 Sensibilidade 59% Especificidade 74%	> 7 – 8,5 KPa Sensibilidade 79% Especificidade 83%

16. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E TRATAMENTO DA HEPATITE B AGUDA

Em geral, não se recomenda tratamento específico para a Hepatite B na sua forma aguda. O uso de medicações sintomáticas poderá ser indicado quando necessário, porém com cautela para seus potenciais hepatotóxicos.

As recomendações gerais incluem repouso relativo (especialmente de pacientes sintomáticos), dieta de melhor aceitação, restrição absoluta na ingestão de bebidas alcoólicas.

Diante da suspeita de Hepatite B, ainda que não se tenham análises serológicas disponíveis, recomenda-se intervalo curto entre as primeiras consultas, para acompanhamento clínico. Devem-se fornecer orientações ao paciente em relação à possibilidade de sinais de alerta para Hepatite aguda na sua forma fulminante, devendo-se neste caso antecipar o recurso a um serviço médico.

Além da investigação serológica (AgHBs e antiHBcIgM sempre que possível), as análises a serem solicitadas são: hemograma com contagem de plaquetas, AST, ALT, tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina sérica, FA, γ GT, glicemia e creatinina.

As consultas subsequentes devem ser realizadas em intervalos aproximados de quatro semanas, acompanhadas de seguimento laboratorial com dosagem das transaminases.

O critério para espaçamento entre as consultas e análises inclui remissão dos sintomas, normalização de bilirrubinas / tempo de protrombina / aminotransferases, com pelo menos duas dosagens normais com intervalo de quatro semanas. Deve-se repetir a dosagem de AgHBs em 6 meses após o primeiro exame; se positivo, deve considerar-se o diagnóstico de Hepatite B crónica.

As consultas e a realização de análises deverão ser antecipadas, se houver agravamento do paciente e/ou suspeita de Hepatite fulminante.

Nesta situação, o rápido controlo da replicação viral é necessário, optando-se pela terapêutica medicamentosa específica. Este tratamento, porém, nem sempre é efectivo, uma vez que a lesão hepática pode ser detectada em situações de baixas cargas virais, sendo consequência do *clearance* imunológico agressivo contra o vírus. O transplante hepático deve ser avaliado como medida de intervenção de importância vital.

Ressalta-se que a Hepatite B fulminante pode ocorrer em fase aguda, mas também espontaneamente durante a fase crónica, ou ainda no contexto da utilização de drogas imunossupresivas.

17. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÓNICA

Devem ser dadas orientações para alimentação saudável e para não consumo de bebidas alcoólicas, a fim de se evitar a sobreposição de doenças hepáticas.

Associado a mudanças no estilo de vida, o rastreio periódico de CHC e outras complicações relacionadas com a Hepatite crónica devem ser realizados, além do tratamento farmacológico em casos que tenham tal indicação.

O objectivo principal do tratamento é chegar à indetectação sustentada de carga viral, negatificação do AgHBe e à seroconversão para AntiHBs. Como a seroconversão para AntiHBs é um resultado pouco frequente, espera-se no mínimo que a carga viral permaneça indetectável e que haja conversão do AgHBe para AntiHBe, o que, ainda assim, não permite a suspensão do tratamento.

Como consequência, indivíduos infectados terão menores riscos de evoluir para cirrose e suas complicações, além de minimizar as probabilidades de desenvolvimento de CHC.

Como ganho secundário, espera-se ainda que o risco de transmissão seja diminuído, a partir de menores cargas virais plasmáticas.

Todos os pacientes portadores de Hepatite B crónica devem ser acompanhados para avaliação periódica, mesmo aqueles sem indicação de tratamento medicamentoso no momento da avaliação.

Diante das possibilidades de tratamento para casos elegíveis de conduta terapêutica, deve-se confrontar o risco de evolução da doença e o risco de desenvolvimento de cepas resistentes, a partir das drogas disponíveis. Deve-se então dar preferência a drogas eficazes com alta barreira genética para evitar o desenvolvimento de resistência.

É necessário iniciar tratamento medicamentoso para pacientes que sejam elegíveis para tal e já estejam devidamente conscientes quanto à importância de adesão ao tratamento. Deve ser feita a monitorização laboratorial periódica, a fim de reconhecer/diagnosticar a resposta inadequada ou resistência, além do rastreamento do carcinoma hepatocelular e identificação de progressão da doença. Ressalta-se que o tratamento medicamentoso, uma vez iniciado, frequentemente deve ser mantido por longos períodos, ou até permanentemente.

Todos os pacientes com Hepatite B crónica deverão ser acompanhados regularmente na unidade de saúde a que pertencem, porém, a periodicidade de análises e a indicação de terapêutica medicamentosa serão feitas de acordo com as condições clínicas de cada paciente, associadas a alterações laboratoriais (Quadros 6 e 7).

Quem tratar (Algoritmo 2):

- Todos os adultos, adolescentes e crianças com Hepatite B crónica, que apresentem evidência clínica ou laboratorial de fibrose moderada ou avançada (>F2), independente do nível de ALT, status de AgHBe ou níveis de VHB-DNA. Para avaliação do grau de fibrose, pode-se utilizar o APRI OU o FIB-4;
- Pacientes que não tenham evidência de fibrose hepática, mas têm níveis de ALT persistentemente alteradas ou com replicação viral quando exame é disponível (VHB-DNA > 2.000UI/ml, especialmente aqueles acima de 30 anos de idade);
- Onde a quantificação de VHB-DNA não for disponível, o tratamento pode ser indicado baseando-se somente em níveis de ALT persistentemente alterados*;

- Todos coinfectados VHB/VIH devem iniciar TARV, independente do grau de supressão imunológica ou fibrose hepática. Recomenda-se o uso de TDF/3TC/DTG como esquema antirretroviral;
- Pacientes com Hepatite B Fulminante;
- Manifestações extra-hepáticas documentadas, com repercussões graves;
- Em gestantes, iniciar imediatamente tratamento nas situações supracitadas. Mesmo que não apresentem critérios supracitados, nas gestantes deve-se iniciar o tratamento no terceiro trimestre de gestação, como forma de prevenção da transmissão vertical.

*Atenção: Em relação ao resultado de AST/ALT, persistentemente alterada deve ser considerada como 2 medidas consecutivas, com intervalo de 3 a 6 meses entre elas, e resultados com valores 2 vezes ou mais em relação ao normal.

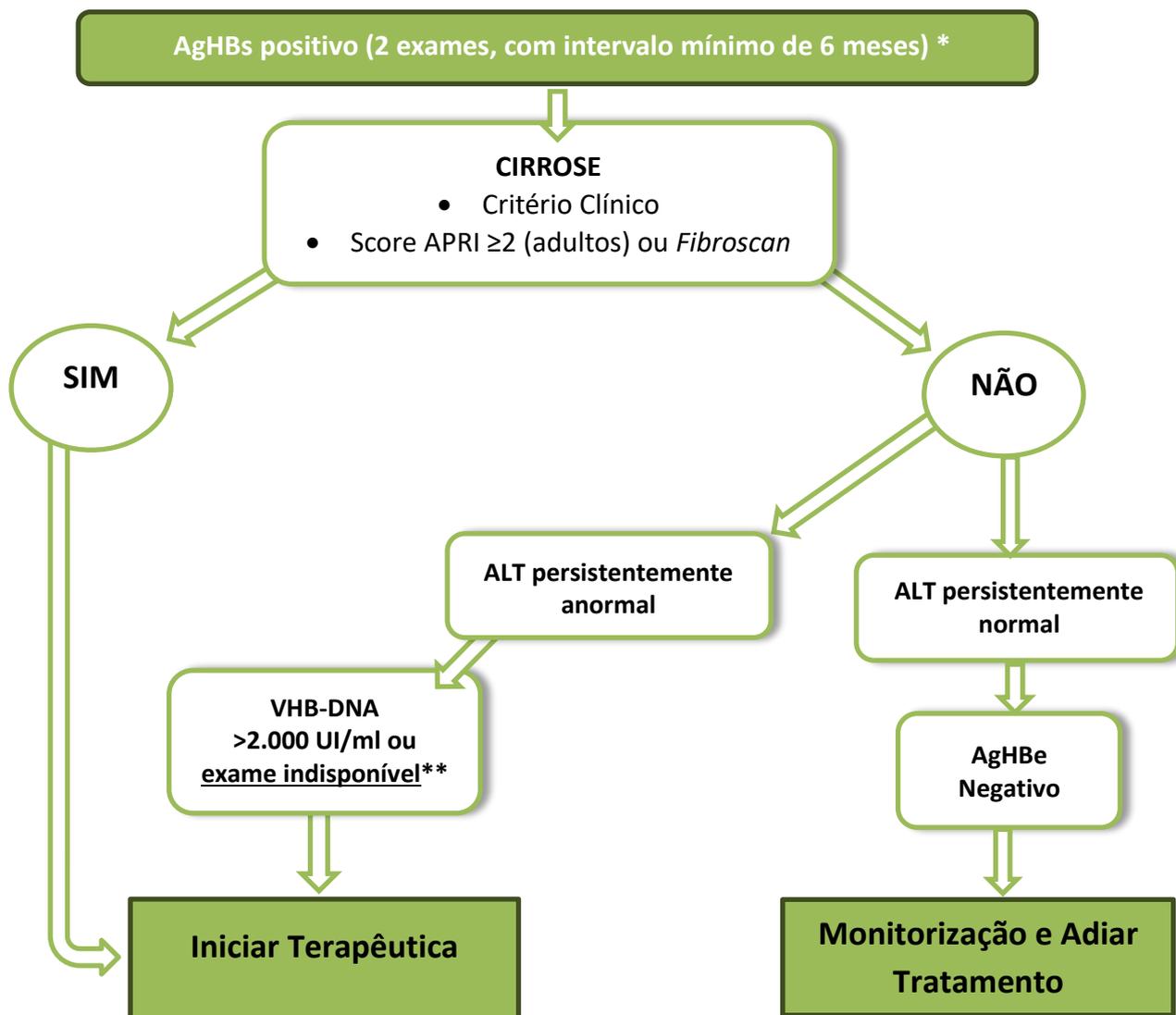
Quem não tratar, mas manter em acompanhamento:

Ainda que não indicado tratamento, o monitoramento contínuo é necessário em portadores de Hepatite B crônica, em todos os demais casos.

Atenção: Em nosso contexto, o acesso ao exame de CV do VHB é muito limitado. De acordo com as recomendações da OMS aplicadas neste Protocolo, a ausência de exame de Carga Viral do VHB NÃO deve ser impeditivo para a indicação de tratamento, se outros critérios estiverem presentes.

O Algoritmo 2, a seguir, apresenta de forma esquemática as indicações de tratamento.

Algoritmo 2. Indicação de tratamento em portadores Hepatite B



* Em caso de gestação, vide item 11.a

**Situações em que ALT estiver persistentemente alterada e não houver disponibilidade de dosagem de VHB-DNA, devem descartar-se outras causas de lesão hepática antes de iniciar tratamento

Fonte: Retirado e adaptado, WHO, 2024

A seguir, apresenta-se os exames de acompanhamento para os pacientes em tratamento (Quadro 6) e para aqueles sem indicação de tratamento (Quadro 7).

Quadro 6. Análises periódicas para pacientes em tratamento (Hepatite B crónica)

Análises indispensáveis	Periodicidade
AgHBe, AntiHBe	6/6 meses
AST, ALT, Hemograma completo, Creatinina (para estimar o <i>Clearance</i> de creatinina)	3/3 – 6/6 meses (a depender do estado avançado da doença)
Análises necessárias	Periodicidade
Alfafetoproteína, Urina II, Albumina, Tempo de Protrombina, FA, γ GT,	6/6 meses
Ecografia abdomen superior	6/6 meses
Análises facultativas	Periodicidade
Endoscopia Digestiva Alta	Anual em pacientes com moderado ou alto grau de fibrose. Avaliar necessidade de menores intervalos se necessário (a critério médico)
Elastografia	Anual, se disponível
Carga viral do VHB	6/6 meses, se disponível

Quadro 7. Análises periódicas para pacientes sem indicação tratamento (Hepatite B crónica)

Análises indispensáveis	Periodicidade
AgHBe, AntiHBe	6/6 meses
AST, ALT, Hemograma completo, Creatinina (para estimar o <i>Clearance</i> de creatinina)	6/6 meses
Análises necessárias	Periodicidade
Alfafetoproteína, Urina II, FA, γ GT	6/6 meses
Albumina, Tempo de Protrombina	Anual
Ecografia abdomen superior	Anual
Análises facultativas	Periodicidade
Endoscopia Digestiva Alta	Apenas se houver sinais de descompensação hepática ou clínica que justifique
Elastografia	Anual, se oscilação de enzimas hepáticas, se disponível
Carga viral do VHB	6/6 meses, se disponível

18. TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

18.a. A escolha do tratamento

A droga de escolha para o tratamento de pacientes com Hepatite B crónica em Angola é o **Tenofovir**. Os critérios utilizados para padronização do Tenofovir foram: facilidade posológica, frequência de efeitos colaterais, ação contra o VHB e também contra o VIH (para coinfectados), barreira genética e custo.

O **Entecavir** é a droga alternativa para casos restritos de pacientes com contra-indicação ao uso de Tenofovir. Pacientes que estão medicados com outras drogas para o tratamento de Hepatite B devem ser avaliados quanto à possibilidade de troca para tenofovir, sendo a troca mandatária em casos de falência virológica.

O tratamento deve ser prescrito conforme as recomendações a seguir. Ressalta-se que pacientes com outras medicações também devem ter os seus esquemas terapêuticos substituídos, conforme opções abaixo descritas, independente do controlo virológico actual.

Primeira escolha: Tenofovir, na dose de 300mg por dia

*Indicado para pacientes a partir de 12 anos e acima de 35Kg.

- **Segunda escolha: Entecavir.**

Indicado para crianças entre 2 a 12 anos e/ou pesando menos que 35Kg. Outras situações: insuficiência renal, farmacodermia, reações alérgicas ao Tenofovir.

A dose habitual para adultos é de 0,5mg/d para pacientes virgens de tratamento com doença compensada e 1mg/d para pacientes experimentados e/ou com cirrose descompensada. Em crianças, o Entecavir deve ser oferecido em solução oral, conforme peso (Quadro 8).

Quadro 8. Dose diária de Entecavir recomendada para crianças virgens de tratamento, conforme peso

Peso (Kg)	Dose diária (mL)
10 – 11	3
11,1 – 14	4
14,1 – 17	5
17,1 – 20	6
20,1 – 23	7
23,1 – 26	8
26,1 – 30	9
> 30	10

18.b. Quando interromper o tratamento

Pacientes com hepatopatia avançada (APRI > 2) não devem ter o seu tratamento interrompido, devido ao risco de reactivação da doença.

A interrupção da terapêutica medicamentosa é considerada em casos restritos em pacientes que apresentam TODAS condições abaixo:

- Sem evidência de cirrose (APRI < 2) E
- Possibilidade de acompanhamento cuidadoso e por longos períodos, para verificar risco de reativação E
- Um ano de tratamento após perda do AgHBe e seroconversão para Anti-Hbe E
- Níveis de ALT persistentemente normais E
- Carga viral indetectável persistentemente (se disponível).

18.c. Retratamento

O retratamento está indicado em situações de sinais de reativação do VHB, como ressurgimento de AgHBs ou AgHBe, ou VHB-DNA detectável.

19. POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

19.a. Gestantes

Para as gestantes, tem-se 2 situações: aquelas que tem indicação clínica e/ou laboratorial de tratamento deverão ser submetidas à terapia medicamentosa, tão logo seja feito o diagnóstico, da mesma maneira que os demais adultos, e continuarão em tratamento contínuo após o parto.

No caso da gestante com Hepatite B crônica que não tem critério clínico e/ou laboratorial de tratamento, tem-se o objectivo de minimizar os riscos de transmissão vertical, que pode ser transplacentária, principalmente peri-parto.

Sabe-se que o risco de transmissão vertical está directamente relacionado com a replicação do VHB na mãe. Nos casos de gestantes portadoras de Hepatite B em que não se faça qualquer tipo de intervenção profiláctica, o risco de transmissão é marcadamente diferente entre mães AgHBs/AgHBe positivos (70-90%) e mães AgHBs positivo/AntiHBe negativo (10-40%).

Assim, ainda que não haja alteração de enzimas hepáticas ou outros sinais de comprometimento hepático da gestante, está indicado o tratamento a partir do início do terceiro trimestre da gravidez em todas as gestantes com AgHBs positivo, com o intuito de reduzir a Carga Viral no periparto. A medicação deve ser mantida por 15 dias após o parto.

Em situações em que há intervenção sobre a criança (vacinação + imunoglobulina), o risco residual de transmissão também varia de acordo com a carga viral materna: cargas virais menores que 10^6 cópias/mL não conferem associação com transmissão, 10^6 - 10^7

cópias/mL apresentam risco de transmissão de cerca de 3%, podendo chegar a 9% em casos de mães com cargas virais acima de 10^8 cópias/mL.

19.b. Transmissão vertical

O risco de transmissão vertical pode chegar a 90% quando o parto ocorre em mães com sinais de maior replicação viral e cai para 40% quando a mãe tem um estado de baixa replicação viral.

A partir destes dados, já se conclui a importância do tratamento medicamentoso às mães que apresentam replicação viral alta.

Entre todas as transmissões verticais da Hepatite B, 5% ocorrem durante a gestação e 95% no peri parto. Portanto, além dos cuidados com a mãe durante o pré-natal, são indicadas medidas para minimizar o risco de transmissão vertical no nascimento.

O uso isolado da vacinação contra a Hepatite B até as primeiras 24 horas de vida apresenta efectividade de 70 a 95%, sendo esta a recomendação da OMS para crianças nascidas de mães portadoras crónicas do VHB.

A administração de imunoglobulina para o VHB e vacinação nas primeiras 12 horas de vida, tem efectividade de 85 a 95%, e pode ser feita onde estiver disponível. A criança deve receber as doses subsequentes de vacinação contra Hepatite B, conforme calendário vacinal. O aleitamento materno não está contra-indicado.

Crianças devem fazer o teste serológico para infecção por VHB (AgHBs) depois dos 6 meses de idade, idealmente aos 9 meses. Se o AgHBs for positivo, deverá repetir 6 meses depois para confirmação da infecção crónica. Se esta for confirmada, a criança deverá ser referida para acompanhamento.

19.c. Hepatite B na infância

A maioria das crianças infectadas apresenta uma extensa fase de imunotolerância, permitindo que muitas crianças não apresentem sintomas ou complicações da Hepatite crónica, por vezes durante toda a vida.

Desta forma, em geral, não se indica tratamento para crianças, porém deve ser feito o monitoramento a partir de avaliação clínica e análises, conforme as recomendações gerais deste protocolo.

19.d. Coinfecção VIH

Em pacientes que estejam infectados pelo VIH e sejam portadores de Hepatite B crónica, indica-se início de terapêutica antirretroviral, independentemente do valor de CD4.

Opta-se por iniciar a terapêutica com a dupla tenofovir + lamivudina, pela sua acção contra o VIH e contra o VHB, associando-se habitualmente ao Dolutegravir.

Pacientes que já estiverem em TARV com uso de ITRN diferentes daqueles preconizados para tratamento da Hepatite B, devem ter o seu esquema modificado para que o mesmo contemple associações com uso de TDF+3TC. Casos de contra-indicação ao uso das drogas referidas devem ser encaminhados para avaliação especializada, em pacientes que se encontrem em terapia de resgate.

Caso o paciente apresente insuficiência renal prévia no início de terapêutica antirretroviral e/ou desenvolva insuficiência renal ao longo do tratamento, é orientada a modificação do esquema antirretroviral, com suspensão do tenofovir e correcção da dosagem, quando necessário. Se houver suspensão do tenofovir, deve-se avaliar a possibilidade de manutenção de lamivudina no esquema antirretroviral contra o VIH, com associação de entecavir para melhor acção contra o VHB.

Os demais cuidados e a assistência aos portadores crónicos de VHB coinfectados pelo VIH devem ser da mesma forma que para aqueles monoinfectados pelo VHB, chamando-se a atenção para que os coinfectados tem maiores riscos de evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, factos que corroboram para a importância do acompanhamento adequado com análises periódicas e uso regular de terapia medicamentosa.

19.e. Coinfecção VHD

O vírus da Hepatite D – VHD é dependente do vírus da Hepatite B – VHB, utilizando-se das suas enzimas já codificadas e da própria célula hospedeira do VHB para se replicar e infectar outros indivíduos, uma vez que se trata de um RNA-vírus incapaz de produzir até mesmo o seu envelope proteico, utilizando-se do AgHBs.

Apesar das suas limitações em se replicar e se manter de forma independente, o VHD pode causar graves lesões ao organismo, sendo que a coinfecção pelo VHB e VHD piora significativamente o prognóstico do portador crónico do VHB. A infecção pode ocorrer como co-infecção (simultaneamente com o vírus da Hepatite B) ou como uma forma de superinfecção (portador crónico da Hepatite B que então se infecta com o vírus da Hepatite D), essa última de pior prognóstico, podendo evoluir mais frequentemente para Hepatite fulminante.

Cerca de 15 a 20 milhões de pessoas já foram identificadas com o VHD no mundo. Em África, pouco se sabe sobre a prevalência do VHD. Estudos feitos no Burkina Faso, Nigéria, Chade e República Centro Africana demonstraram prevalência de cerca de 10% do VHD entre portadores do AgHBs, porém com distribuições variáveis de prevalência, entre menores que 2% até 50%, dependendo da população.

A patogenicidade do VHD pode ser explicada por diversos mecanismos de agressão ao hospedeiro, como a acção citotóxica directa do VHD após a expressão do AgHDV na membrana dos hepatócitos, a replicação de seu genoma (HDV-RNA) e consequente

destruição celular e mecanismos autoimunes, que, quanto mais intensos, maiores as probabilidades de Hepatite fulminante. Ainda, a própria relação com o VHB, notando-se a sua interferência pela observação de gravidade associada ao momento de infecção, coinfeção ou superinfecção, sendo a segunda causa mais frequente de manifestações mais graves e com maiores riscos de cronicidade. Além disso, sabe-se que o VHD inibe a replicação viral do VHB, embora esse facto nem sempre se faça de forma sustentada, de maneira que haja *flares* de VHB com certa frequência.

Ainda com relação à patogenicidade do VHD, muito se questiona sobre a influência da variação genotípica do VHD sobre a progressão mais ou menos grave da hepatopatia, bem como os riscos de evolução para carcinoma hepatocelular. São oito os genótipos de VHD conhecidos até o momento, distribuídos em diversas partes do mundo, sendo observado mundialmente apenas o genótipo 1. Embora não hajam dados que comprovem a relação de variação genotípica com gravidade da Hepatite, estudos na América do Sul implicam o genótipo III do VHD como responsáveis por formas graves de Hepatite.

O tratamento da Hepatite pelo VHD só é possível pelo uso de interferon peguilado. Por desconhecermos a prevalência do VHD em Angola, o que se pretende é saber se há e quantos casos existem, para que se possa ter então um investimento voltado para abordagem diagnóstica e terapêutica como rotina.

Ainda, em relação à tripla infecção VHD-VHB-VIH, sabe-se do maior risco de complicações da Hepatite B nessa população.

Além do risco aumentado de morbidade, estudos recentes sugerem aumento na incidência de superinfecção pelo VHD em portadores de VIH nas regiões de alta prevalência de VHB.

19.f. Coinfecção VHC

As probabilidades de evolução para cronicidade perante a infecção pelo VHC são significativamente maiores que nos portadores do VHB, ocorrendo em cerca de 80% dos infectados. Destes casos crónicos, quando não tratados, 20 a 35% vão evoluir para cirrose e cerca de 5% terão CHC.

Em relação às coinfeções pelo VHB e VHC, sabe-se que ocorrem em número considerável, variando de acordo com os factores de risco para aquisição desses vírus, como práticas sexuais com múltiplos parceiros, o uso de drogas intravenosas, hemodiálise e transfusões sanguíneas, confinamento ou encarceramento e actividades profissionais relacionadas com sangue e hemoderivados, entre outros. Obviamente, o risco de complicações perante as duas infecções torna-se maior.

20. PREVENÇÃO

20.a. Transmissão vertical

As gestantes deverão ser testadas no primeiro e terceiro trimestres e no momento do parto (teste rápido AgHBs) e tratadas conforme este protocolo.

As crianças nascidas de mães AgHBs positivas, **podem** receber imunoglobulina humana específica contra o VHB. Preconiza-se dose única de 0,06 ml/kg de imunoglobulina, administrada no momento do nascimento e preferencialmente ainda na sala de parto, procurando-se não ultrapassar o intervalo de 12 horas após o nascimento.

Independente da serologia da mãe, toda criança deverá receber vacina contra a Hepatite B, com primeira dose também preferencialmente na sala de parto, com doses complementares, conforme orientações do PAV. Importante: a criança nascida de mãe AgHBs positiva deve receber a vacina independente de ter recebido imunoglobulina ou não. O bebé nascido de mãe portadora do VHB deve ser testado para a presença do AgHBs aos 9 meses e uma segunda vez, depois de 6 meses do primeiro teste.

As gestantes devem ser encorajadas a optarem pelo parto institucional para a oferta de cuidados necessários de prevenção vertical. Se, porém, ainda assim escolherem o parto não institucional, deve orientar-se o recurso aos serviços de saúde logo que seja possível para que, ainda que com atrasos, a criança possa receber a mesma conduta.

20.b. Vacinação

A vacinação deve ser disponibilizada a todos os recém-nascidos, com obrigatoriedade dos pais de levarem seus filhos para primeira dose da vacinação em casos de partos domiciliares.

Recomenda-se verificar a vacinação de todos estudantes e profissionais da área da saúde e colectores de lixo. Aqueles que não tiverem vacinação completa, devem ser imunizados.

Poderão ser vacinados todos pacientes com outras ITS, portadores de VIH, profissionais do sexo, contactos domiciliares e/ou sexuais de portadores de VHB, indivíduos com necessidade frequente de transfusões de hemoderivados, dependentes químicos, pessoas que se encontram desprovidas de liberdade, indivíduos que serão submetidos a estados de imunossupressão, hemodialisados.

Como existe probabilidade de acção da vacina superior a 90% a partir da tomada de 3 doses, não se torna obrigatória a dosagem sérica do AntiHBs. Aqueles que optarem pela sua realização, porém, deverão submeter-se à análise com intervalo mínimo de 3 meses entre a terceira dose da vacina e a data de colheita de sangue.

No caso de portadores de VIH, a probabilidade de seroconversão é menor, especialmente em pacientes com T CD4+ abaixo de 200 céls/mm³. Desta forma, sempre

que possível, deve-se esperar pelo incremento de T CD4+ antes de proceder à vacinação. Contudo, ressalta-se que a indisponibilidade de dosagem ou a impossibilidade de incremento de T CD4+ não contraindicam a administração da vacina.

20.c. Transmissão sexual

As formas de se minimizar o risco de transmissão sexual do VHB são:

- Testagem do casal serodiscordante
- Vacinação do casal serodiscordante
- Uso de preservativo em relações sexuais

20.d. Transmissão ocupacional

O VHB é mais facilmente transmissível, quando comparado com o VIH, uma vez que o vírus pode sobreviver fora do corpo humano por um período prolongado. Desta forma é muito importante que os locais de trabalho, incluindo bancadas e macas, tenham correcta e frequente antisepsia, para minimizar os riscos. Em associação, o uso devido de EPIs e obediência a normas de biossegurança impedem que haja contactos indesejáveis com secreções.

No mais, a vacinação de todos os profissionais é uma medida de extrema importância, de preferência quando ainda estão em formação académica, antes de iniciarem estágios práticos.

20.e. Sangue e hemoderivados

Os indivíduos que praticam doação de sangue deverão fazê-lo de forma espontânea, sendo submetidos a entrevista para identificação de comportamentos de riscos e realização de testes rápidos para VHB e VHC.

Todas as amostras dadas deverão ser testadas para investigação de Hepatite B (teste rápido AgHBs ou teste serológico, de acordo com as condições da hemoterapia local).

Os doadores cujos resultados forem positivos deverão ser aconselhados e encaminhados para os serviços de saúde que disponibilizam acompanhamento.

20.f. Cuidados com materiais

Todos os equipamentos com potencial perfuro-cortante deverão ser devidamente esterilizados. Os descartáveis não podem ser reutilizados e devem ter o seu descarte em recipiente apropriado.

Materiais como aparelho de barbear são de uso pessoal, e, portanto, não devem ser compartilhados.

Relativamente a alicates, lixas, espátulas, toalha e palitos para unhas, é aconselhável que cada utente tenha o seu “kit” individual e leve consigo para casa. Como é sabido

que muitas pessoas têm o hábito de compartilhar este material, seguem considerações indispensáveis para minimizar o risco de transmissão da Hepatite B:

- Lavar as mãos antes e depois de cada procedimento
- Não reutilizar lixas de unha, lixas de esfoliação dos pés e palitos de madeira
- Trocar revestimentos plásticos e lavar as bacias de pés e mãos
- Utilizar toalhas limpas para cada utente
- Esterilizar os alicates, espátulas e outros instrumentos de metal

Como proceder para esterilizar instrumentos de metal:

- Usar luvas de borracha para lavagem dos instrumentos
- Lavar em água corrente, com escova plástica de limpeza e detergente líquido, todo o material utilizado em cada utente (preferencialmente em lavatório exclusivo)
- Secar o material com toalha limpa ou descartável
- Individualizar cada material em embalagem apropriada para esterilização, colocando o mesmo na estufa ou autoclave
- Seguir correctamente as instruções do manual do seu equipamento de esterilização. No caso da estufa, mantê-la fechada durante todo o processo de esterilização. O material deve permanecer por 60 minutos a 170º C em caso de estufa, ou de 121 º a 134 º por 30 minutos em caso de autoclave.

Atenção: Fornos a gás ou eléctricos não esterilizam materiais de metal.

20.g. Pessoas que usam drogas

Todas as pessoas que usam drogas deverão ser devidamente orientadas para vacinação.

Além disso, aconselha-se o uso de seringas, agulhas e objectos para inalação de forma individual. Obviamente, o objectivo neste aconselhamento não é estimular o uso de drogas, mas evitar que o paciente adquira hepatites virais.

CAPÍTULO III - HEPATITE C

21. INTRODUÇÃO

Identificado em 1989, a OMS estima que o vírus da Hepatite C possa afectar actualmente cerca de 58 milhões de pessoas no mundo. Os efeitos da infecção crónica incluem cirrose e suas complicações, além de carcinoma hepatocelular. Como consequência, estima-se que cerca de 290 mil pessoas morrem a cada ano devido a esta doença.

Os objectivos do diagnóstico e tratamento dos indivíduos infectados são suprimir a replicação viral, levando à sua erradicação e, desta forma, impedir a progressão de fibrose hepática, minimizar sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Também o diagnóstico e tratamento da Hepatite C colaboram com o processo de interrupção da cadeia de transmissão da doença.

Existem inúmeros entraves para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes infectados. Identificar portadores do VHC é o primeiro obstáculo, uma vez que estes tendem a evoluir de forma assintomática durante longo período. Outra barreira está na dificuldade de acesso a exames, especialmente aqueles que confirmam o diagnóstico, tendo em vista que testes moleculares ainda exigem estruturas sofisticadas, profissionais altamente qualificados e custos elevados. Ainda, após o diagnóstico, o acompanhamento dos pacientes impõe a realização de exames complementares dispendiosos, bem como tratamentos de alto custo.

Todos estes factores, até há pouco tempo dificultavam muito, quando não impediam a tentativa de intervenção para cura de portadores de Hepatite C, especialmente em países com dificuldade de acesso a recursos tecnológicos e com recursos económicos limitados.

Felizmente, pouco a pouco, tais obstáculos vão sendo minimizados: a implantação e ampla distribuição do recurso a testes rápidos como exame de triagem, a simplificação para confirmação diagnóstica e para avaliação de critérios para elegibilidade ao tratamento de pacientes, e, por fim, a inovação do tratamento utilizando-se medicações antivirais de acção directa que permitiram, a partir de 2011, melhor resposta terapêutica aos doentes, com menos efeitos colaterais, comparativamente ao uso de drogas disponíveis anteriormente.

Apesar de todos estes avanços, ainda existem inúmeras barreiras a serem enfrentadas, especialmente para custear tecnologias para diagnóstico e oferta de medicamentos. Contudo, dia a dia, o acesso ao diagnóstico e tratamento torna-se mais próximo da população.

Este documento aborda aspectos relacionados com a Hepatite C, na tentativa de simplificar conceitos e práticas, adaptadas à realidade do país.

22. EPIDEMIOLOGIA

A OMS estima que no mundo haja cerca de 58 milhões de pessoas com infecção crônica pelo VHC, que cerca de 1,5 milhões de pessoas foram infectadas durante o ano de 2019, ao passo que no mesmo período, cerca de 290 mil pacientes atingidos pela Hepatite C evoluíram para óbito.

Em Angola, são poucos os estudos de prevalência relacionados com a Hepatite C. De acordo com dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Sangue de Angola, a prevalência de marcadores de Hepatite C entre doadores de sangue foi 0,99% no ano de 2015 e de 1% em 2022.

Em locais onde a transmissão por compartilhamento de materiais com sangue (seringas, etc) é frequente, há uma relação estreita entre coinfeção pelo VHC e VIH. Estima-se que 2,3 milhões de pessoas estejam coinfectadas no mundo e que em algumas regiões, entre portadores de VIH, 5,7% são coinfectados pelo VHC. Também, pelo mesmo motivo, existe associação entre infecção VHC e VHB, em que mais de 25% dos indivíduos portadores do VHC podem estar coinfectados pelo VHB.

Entender a prevalência de infectados é tão importante quanto saber quantos indivíduos possuem complicações hepáticas pelo VHC, para que se possa planejar e traçar linhas de cuidados para acompanhamento e tratamento dos doentes.

Entre os seis genótipos do vírus da Hepatite C, o genótipo 1 é o mais prevalente no mundo, correspondendo a cerca de 46% de todos os casos (nos Estados Unidos, a prevalência chega a 70%), seguido pelo genótipo 3, com cerca de 18% (mais concentrado na Ásia). Em África, os genótipos 1, 4 e 5 aparentam ser os mais prevalentes, sendo o 5 mais comum na África do Sul.

23. FISIOPATOGENIA

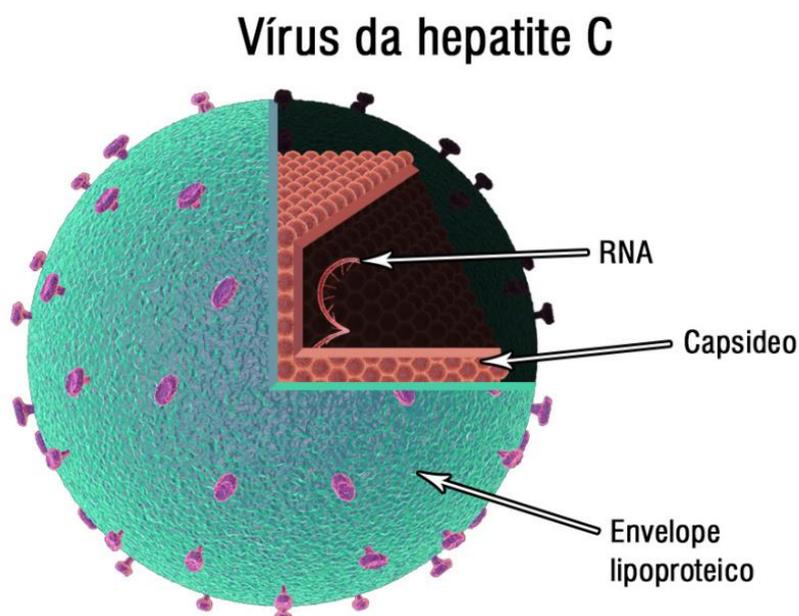
23.a) O agente infeccioso

O VHC é um vírus de RNA, esférico, pertencente à família *Flaviviridae*, com genoma em cadeia simples de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases de comprimento. O genoma codifica uma poliproteína que é então processada em pelo menos dez proteínas, sendo três "estruturais": proteína nucleocápside - *core* (C) e duas proteínas de envelope (E1 e E2); entre as demais, há duas proteínas essenciais para a produção de vírus infectantes - víriões (p7 e NS2) e cinco proteínas essenciais para replicação viral (NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B).

Existe um nível muito alto de renovação do vírion pela polimerase de ARN NS5B com ausência de revisão, resultando na geração de mutantes virais também conhecidos como "quasi-espécie". A consequência da diversidade genética do VHC e sua habilidade de "escapar" aos mecanismos de proteção imunológica do organismo levam a doença a uma taxa de até 80% de cronicidade. Além disso, é possível existirem infecções

recorrentes pelo vírus C, como já foi demonstrado em crianças talassémicas após transfusões repetidas de sangue.

Figura 2: Representação gráfica do VHC (Adaptado de TELELAB/BR)



O VHC actualmente pode ser classificado entre seis diferentes genótipos e diversos subtipos. Esta variabilidade genética é importante como factor impeditivo para desenvolvimento de uma vacina eficaz.

24. TRANSMISSÃO

A transmissão do VHC ocorre predominantemente por contacto directo com sangue ou materiais contaminados. O risco de infecção pelo VHC pode ser considerado maior em indivíduos que receberam sangue ou hemoderivados (especialmente quando os componentes não foram testados), usuários de drogas injetáveis (ou uso no passado), pessoas que compartilham seringas e/ou agulhas, e aqueles que passaram por procedimentos, como cirurgia, tatuagem ou colocação de brincos/piercings, tratamentos odontológicos, manicure/pedicure.

Por esta razão, indivíduos que receberam sangue ou hemoderivados no passado devem ser convidados à testagem. A adopção de medidas de rastreio do VHC em sangue e hemoderivados dados e práticas como a doação voluntária de sangue têm como objectivo reduzir os riscos de transmissão.

Factores, como o uso e descarte correto de materiais descartáveis, o tratamento adequado de materiais reutilizáveis para procedimentos invasivos e tratamento de doentes são factores importantes para reduzir novas infecções pelo VHC.

Há baixo risco de transmissão sexual e vertical, embora possam ocorrer. No caso da transmissão sexual, esta está documentada portadores do VIH.

25. ABORDAGEM

25.a) Aconselhamento e testagem

A importância do Aconselhamento foi descrita no Capítulo II deste Protocolo.

Considerando as formas de transmissão da Hepatite C, o aconselhamento e o momento da triagem serológica devem ser aproveitados para orientação quanto às outras infecções transmitidas por vias comuns, oferecendo em especial rastreio para o VIH e Hepatite B.

25.b) Situações de maior vulnerabilidade

O maior risco de adquirir a infecção pelo VHC está relacionado com os comportamentos. O Quadro 9 evidencia as populações com maior risco de infecção.

Quadro 9. Situações de maior vulnerabilidade

POPULAÇÃO	COMENTÁRIO
Usuários de drogas injetáveis (UDI)	Maior risco de infecção: até 67% dos indivíduos têm serologia reactiva.
Receptores de sangue e hemoderivados, e procedimentos invasivos	A depender do número de exposições e do tratamento adequado de hemoderivados e de esterilização de materiais. Atenção para cuidados de esterilização com objectos de procedimentos em partos domiciliários e procedimentos da medicina tradicional.
Crianças nascidas de mães infectadas pelo VHC	O risco de transmissão do VHC é estimado entre 4 a 8% entre mães portadoras de VHC não infectadas pelo VIH. Já em casos de mães coinfectadas pelo VIH, o risco de transmissão do VHC é de 10.8–25%.
Pessoas com parceiros sexuais infectados pelo VHC	Baixo risco de transmissão entre parceiros sem infecção pelo VIH. Pessoas infectadas pelo VIH têm maiores risco de adquirir VHC por via sexual.
Usuários de drogas inalatórias, Indivíduos com tatuagem e/ou piercing	Maiores riscos de infecção pelo VHC.

Podem e devem ser investigados para Hepatite C (oferecer teste):

- Casos suspeitos: pacientes ictericos e/ou com alteração de enzimas hepáticas e/ou sinais físicos de doença avançada
- Gestantes
- Filhos de portadoras de Hepatite C
- Pessoas que tiveram contacto sexual com portadores do VHC
- Pessoas que compartilharam objectos perfuro-cortantes ou objectos no consumo de drogas injectáveis e/ou inaláveis
- Pessoas com outras ITS, portadores do vírus da Hepatite B e/ou de VIH
- Profissionais de saúde e/ou cuidadores de pacientes que, durante procedimentos, sofreram acidente com material biológico (perfuro-cortante e/ou contacto com secreções com mucosas)
- Indivíduos com exposição cutâneo-mucosa por brincos, tatuagens, maquilhagem definitiva, dentre outros, em que não foram tomados os devidos cuidados de biossegurança
- Pessoas que tenham sido submetidas a processos de escarificação ou acupuntura, em situações inadequadas de cuidados de biossegurança
- Pessoas com história de transfusão de hemoderivados ou que passaram por hemodiálise
- Profissionais liberais como podólogos, manicuras e tatuadores, com relato de acidente com material perfuro-cortante
- Indivíduos que procurem o serviço espontaneamente, para esse fim.

26. QUADRO CLÍNICO

A infecção pelo VHC cursa como assintomática ou oligossintomática na maior parte do tempo e na maioria das vezes, de forma que diagnosticar um paciente infectado a partir de sintomas é improvável, exceto nos casos de cirrose avançada.

26.a) Hepatite C aguda

A fase aguda é assintomática na maioria das vezes (70 a 80% dos casos). Nos demais casos, pode ser caracterizada por manifestações inespecíficas, nomeadamente astenia, anorexia, mal-estar geral, e costumam ocorrer 6 a 20 semanas após a infecção. Entre aqueles sintomáticos, uma parcela dos pacientes pode apresentar icterícia, geralmente precedida em dois a três dias por colúria. A hipocolia ou acolia fecal pode surgir por prazos curtos, em geral de 7 a 10 dias.

As alterações das transaminases tendem a ser pouco significativas, sendo que os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) começam a aumentar entre 2 e 8 semanas após a exposição. O VHC-RNA poderá ser identificado no soro antes da presença do anti-VHC; sua presença pode ser verificada a partir de 2 semanas após a exposição.

Dentre os pacientes com Hepatite C aguda autolimitada, os sintomas, quando presentes, diminuem com o declínio da ALT e dos níveis de VHC-RNA, não sendo mais detectados 6 meses após o início da infecção. Contudo, até 80% dos pacientes com Hepatite C aguda evoluem para a fase crônica, com persistência de detecção do Anti-VHC e de carga viral.

Ressalta-se que a Hepatite aguda fulminante relacionada ao VHC é muito rara.

Quadro 10. Diagnóstico de Hepatite C aguda

- Seroconversão recente (menos de 6 meses) e documentada do anti-VHC ou
- Anti-VHC não reagente e detecção do VHC-RNA por até 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição.

26.b) Hepatite C crônica

A Hepatite C crônica pode ter diferentes apresentações clínicas e desfechos.

Estes desfechos podem ser influenciados por factores como sexo masculino, idade acima de 40 anos, uso de álcool, diabetes mellitus, obesidade, esteatose hepática, acúmulo de ferro no fígado, coinfeções com VIH e/ou VHB, entre outros, além do subtipo viral e do sucesso ou não do tratamento.

O espectro de apresentações varia desde pacientes assintomáticos e sem sinais laboratoriais de lesões hepáticas, até aqueles que evoluem com falência hepática e todas as manifestações associadas.

Quadro 11. Diagnóstico de Hepatite C crônica

- Anti-VHC reagente em 2 exames, com amostras diferentes E
- Confirmação diagnóstica com RNA-VHC detectável

Entre pacientes que se encontram com Hepatite C crônica, 20 a 30% desenvolvem cirrose após 20 a 30 anos do contágio. O processo inflamatório e a fibrose decorrente dão-se pela resposta imunológica contra o vírus, e não por acção citotóxica viral em si. Aqueles com cirrose compensada têm taxa de sobrevivência de 10 anos, em cerca de 80% dos casos. Entretanto, após qualquer período de descompensação, a sobrevida em 5 anos cai para 50%, devido a factores como hipertensão portal, falência hepática e carcinoma hepatocelular. O risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em cirróticos é de 2 a 4% ao ano, daí a importância de triagens periódicas para neoplasia nesta população.

A cirrose hepática é o resultado final de anos de agressões ao fígado, o que provoca a substituição do tecido hepático normal por nódulos entremeados por tecido fibroso.

Suspeita-se de cirrose diante de achados clínicos ou laboratoriais de insuficiência hepatocítica, que podem variar: fadiga, anorexia, náuseas, aumento do volume abdominal por ascite, edema de membros inferiores, icterícia, desenvolvimento de circulação colateral, hiperesplenismo, inversão sono-vigília, confusão mental, torpor, coma, disfunção renal, hemorragias digestivas por rotura de varizes esofágicas, equimoses, feminilização por acúmulo de androstenediona.

Os exames laboratoriais podem sugerir cirrose, como alteração de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia, trombocitopenia, tempo de protrombina alargado. A ecografia de abdome permite avaliação rápida e não invasiva do parênquima hepático e é importante para rastreamento de neoplasias, embora seja limitada em especificidade.

Para avaliar o estado de descompensação, de maneira geral, utiliza-se a Escala Child-Pugh (descrita no Quadro 12), em que a soma de pontos acima de 7 indica alterações potencialmente mais graves.

Quadro 12: Escala de Child-Pugh

Fator de classificação	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica mg/dL	Menor que 2	2-3	Maior que 3
Albumina sérica g/Dl	Maior que 3,5	3-3,5	Menor que 3
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina – INR	Menor que 1,7	1,7-2,3	Maior que 2,3

Child–Pugh A: 5–6 pontos, Child–Pugh B: 7–9 pontos, Child–Pugh C: 10–15 pontos

26.c) Manifestações extra-hepáticas

São manifestações extra-hepáticas pelo VHC as alterações clínicas ou laboratoriais em órgãos ou sistemas que não o fígado. O VHC é um vírus hepatotrópico, mas também linfotrópico; a infecção crónica, portanto, pode causar uma série de manifestações extra-hepáticas que envolvam o sistema imunológico, como doenças auto-imunes e neoplasias.

Entre as manifestações extra-hepáticas, a crioglobulinemia é a manifestação com relação causal mais bem estabelecida, podendo estar presente em até 30% dos

infectados e, em contra-partida, anti-VHC é reactiva em até 54% dos pacientes com crioglobulinemia. Trata-se de um distúrbio linfoproliferativo que pode levar à deposição de complexos imunes circulantes em vasos sanguíneos de médio e pequeno calibres. Estes imunocomplexos têm a peculiaridade de se precipitarem a baixas temperaturas. Entre os achados clínicos a tríade clássica caracteriza a crioglobulinemia: púrpura palpável, artralgia e fadiga, podendo acometer múltiplos órgãos. Ainda, a associação com glomerulonefrite (GN) é bem maior na presença de crioglobulinemia, com 98 a 100% dos pacientes apresentando anticorpos anti-VHC. A melhoria clínica nem sempre está associada com a resposta antiviral, e vice-versa.

Distúrbios da tireoide são comuns em pacientes portadores de Hepatite C crônica. Entre estes distúrbios, o hipotireoidismo primário está presente em 3,1 a 5,5% dos pacientes, na maioria das vezes como resultado de tireoidite autoimune.

Líquen plano é uma erupção cutânea pouco comum, de pápulas pequenas, achatadas, poligonais, violáceas e pruriginosas. O envolvimento das mucosas ocorre frequentemente, assim como o ungueal e da genitália. O anti-VHC está presente em 10 a 38% destes pacientes. O mecanismo pelo qual o VHC associa-se com o líquen plano não está claro, mas é maior a probabilidade de que seja mediado imunologicamente do que directamente causado pelo vírus.

A associação do VHC com hepatocarcinoma e neoplasias extra-hepáticas (linfoma e cancro de tireoide) faz com que o mesmo seja considerado um vírus oncogénico.

A artralgia está presente em torno de 50% dos pacientes com Hepatite C crônica e crioglobulinemia. Possui um carácter, geralmente, intermitente. Manifestações reumatológicas e marcadores de autoimunidade são comuns na Hepatite C crônica e um grande número de quadros reumatológicos têm sido reconhecidos em conjunto à infecção pelo VHC, dentre estes, polimiosite, dermatomiosite, Síndrome de Behçet, Síndrome antifosfolípido e fibromialgia.

Por fim, parece haver uma forte relação entre Hepatite C e transtorno depressivo, em que o risco de desenvolver depressão é 2,3 maior em portadores do VHC, comparativamente aos não infectados.

26.d) Coinfecção VIH

O VIH afecta negativamente o curso da infecção pelo VHC. Particularmente em pessoas com imunodeficiência avançada (T CD4+ menor que 200cél/mm³), ocorre progressão para cirrose em menos tempo, com maior probabilidade de descompensação. Ainda, o hepatocarcinoma tende a ocorrer mais precocemente em coinfectados.

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com VIH, a partir do tratamento antirretroviral, a Hepatite C e as suas complicações tornaram-se uma causa importante

de óbito entre coinfectados, superando inclusive as doenças definidoras de SIDA em países desenvolvidos.

26.e) Transmissão vertical (TV) do VHC e criança exposta

A maioria dos casos de infecção crónica por VHC na infância é assintomática e benigna. No entanto, o estágio inicial de infecção adquirida por TV pode ser caracterizada por uma ampla variação de anormalidade de ALT.

São descritos três desfechos possíveis para a infecção por VHC adquirida de mãe para filho:

- 20% a 40% das crianças expostas terão cura espontânea;
- 40-50% das crianças expostas irão desenvolver infecção crónica assintomática (RNA VHC detectável intermitentemente e níveis normais de ALT);
- 20-30% das crianças expostas terão infecção crónica activa com RNA-VHC persistentemente detectável e ALT frequentemente anormal.

Os anticorpos IgG anti VHC (anti-VHC) maternos podem atravessar passivamente a barreira placentária e serem detectados na criança até os 18 meses de idade, sendo necessário a confirmação da viremia pelo teste de RNA-VHC. A manutenção dos níveis de IgG séricos após os 18 meses de idade, é indicativa de produção pela criança, confirmando a infecção.

Dessa forma, podem-se considerar os seguintes cenários:

- Serologia anti-VHC negativa após os 18 meses podem ser consideradas negativas para hepatite C;
- Serologia anti-VHC positiva e RNA-VHC indetectável (após os 18 meses) indicam contacto passado e provável cura espontânea de VHC;
- Serologia anti-VHC positiva e RNA-VHC detectável (após os 18 meses) confirmam a infecção por VHC crónica.

27. DESPISTE E DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C

São utilizadas provas serológicas para triagem da Hepatite C, realizadas por testes rápidos (imunocromatografia), ou imunoensaio. Não são aplicadas para diagnóstico, uma vez que não distinguem infecção actual de pregressa. Os testes, em especial os testes rápidos, devem ser oferecidos a toda população, especialmente a pessoas sintomáticas, infectadas pelo VIH, Hepatite B e/ou outra ITS, e àquelas que apresentaram comportamentos de risco para aquisição da doença.

Pacientes com teste reactivo devem ser notificados, mesmo que posteriormente possa ser descartada infecção activa. Ressalta-se que testes para possíveis infecções cujas vias de transmissão são comuns devem ser oferecidos, como para VIH e Hepatite B.

A confirmação do diagnóstico deve ser feita a partir de provas moleculares para a detecção de ácidos nucleicos do VHC (RNA-VHC). Esses testes devem ser preferencialmente qualitativos. Confirmada a infecção pelo VHC, deve ser realizado o exame de genotipagem, se estiver disponível.

28. ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C

A variedade de possíveis manifestações exige avaliação clínica e laboratorial, em busca de complicações da infecção pelo VHC. O estágio da doença, ou o grau de comprometimento hepático, pode ser verificado por biópsia ou a partir de várias formas não invasivas alternativas ao procedimento (ex: elastografia) e provas de função hepática (bioquímica).

Ao identificar pacientes com doença avançada, os mesmos devem ser considerados como prioritários para tratamento, antes que a cirrose se torne descompensada. Em países de alta renda, todas as pessoas com Hepatite C crônica que não apresentam contra-indicações à terapêutica, são consideradas elegíveis ao tratamento. Em regiões onde o acesso ao tratamento é limitado, estágios de fibrose mais avançados podem ser utilizados como critério para elegibilidade ao tratamento, assim como situações que possam levar a uma progressão mais rápida da doença (exemplo: coinfeção pelo VIH).

O resultado esperado após o tratamento é a resposta virológica sustentada (RVS), indicada pela indetectabilidade do RNA-VHC 24 semanas (em esquemas com interferon peguilado) ou 12 semanas (em esquemas sem interferon) após o tratamento, sendo que, em pacientes com cirrose hepática, a RVS não impede o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma e descompensações clínicas.

Etapas para seguimento do paciente portador de Hepatite C crónica

8.a) Avaliação clínica

O paciente portador de Hepatite C crônica deve ter todo seu histórico e exame físico devidamente documentados em processo clínico. Deve-se, a cada consulta, reforçar a orientação ao paciente sobre a importância do não consumo de álcool.

Todo caso diagnosticado deverá obrigatoriamente ser notificado, com o preenchimento correcto da Ficha de Notificação de Casos de Hepatites Virais Crônicas B e C (Anexo I).

Convém que o paciente seja avaliado pelo menos quatro vezes ao ano, com menores intervalos em casos de cirrose descompensada prévia ou actual e/ou vigência de tratamento.

Após exames, se necessário, o paciente deve ser orientado a vacinar-se contra Hepatites A e B. A cada consulta, deve-se reforçar práticas seguras (uso do preservativo, uso individualizado de materiais perfuro-cortantes e de objectos de uso pessoal, como escovas de dentes e alicates de unha) e o não consumo de álcool.

Além da avaliação clínica, é necessário pesquisar comorbidades e coinfeções pelo VHB e VIH.

8.b) Avaliação laboratorial

A realização de exames laboratoriais tem como objectivos definir o momento de início do tratamento, o tipo de tratamento instituído, a qualidade da resposta obtida com a terapêutica e o despiste para o cancro.

Os exames que devem ser solicitados a todos os pacientes identificados com Hepatite C crónica estão descritos no Quadro abaixo. Adaptações poderão ser realizadas conforme a disponibilidade de recursos locais e a gravidade do quadro.

Quadro 13. Exames periódicos para portadores de Hepatite C crónica

EXAME	OBSERVAÇÃO
Anti-VHA IgG/ AgHBs/Anti HBC total/Anti-HBs	Primeira consulta, para avaliar necessidade de imunização
Anti VIH	Primeira consulta
B-HCG	A cada 6 meses (mulheres em idade reprodutiva, com vida sexual activa)
Endoscopia Digestiva Alta	A cada 6-12 meses, conforme diagnóstico de cirrose e sinais de gastropatia hipertensiva
Biópsia*	A cada 3-5 anos
Elastografia Hepática*	
Hemograma e INR	A cada 3 – 6 meses
Sódio e potássio, creatinina AST, ALT, FA, γGT, bilirrubinas totais e fracções; Albumina Glicemia de jejum e lipidograma	A cada 3 – 6 meses
Ferro sérico, ferritina, transferrina	A cada 12 meses
Urina rotina	A cada 3 – 6 meses
TSH	A cada 12 meses ou conforme tratamento instituído
RNA quantitativo (carga viral)	Na confirmação do diagnóstico, no pré-tratamento e durante e após o tratamento, conforme modalidade escolhida
Ecografia de abdómem superior	A cada 6 meses, para despiste de adenocarcinoma hepático em cirróticos
Alfafetoproteína	A cada 6 meses, para despiste de adenocarcinoma hepático em cirróticos

* Na indisponibilidade de biópsia hepática, está previsto o uso de elastografia. Na indisponibilidade de ambos, é possível utilizar os scores APRI e FIB-4 para avaliar grau de fibrose hepática e indicação de tratamento.

A definição do grau de comprometimento hepático é importante para avaliação do estado do doente, e também para indicação do tratamento. Para isto, a biópsia hepática é o exame padrão ouro para avaliação do grau de fibrose do fígado. Porém, diante da dificuldade de acesso a recursos tecnológicos e recursos humanos capacitados para o procedimento e análise anátomo-patológica, ou da contra-indicação do procedimento, é possível utilizar-se recursos não invasivos.

Com o estudo anatómo-patológico, é possível definir o grau de fibrose e também o grau de actividade inflamatória do fígado. Actualmente, utiliza-se a classificação METAVIR, em que se define necroinflamação em escala de 0 a 3, e fibrose em 0 a 4, conforme apresentado no Quadro 3, no Capítulo II.

Em locais onde a biópsia esteja indisponível ou de difícil acesso, ou em situações de contra-indicação ao procedimento, recomenda-se a utilização de métodos não invasivos de avaliação hepática.

Testes não invasivos baseados em análises sanguíneas ou métodos ecográficos têm sido utilizados para avaliar o grau de fibrose hepática.

Métodos não invasivos

Consistem em marcadores indiretos de fibrose, e são particularmente interessantes uma vez que apresentam custos mais baixos, não necessitam de especialistas para execução e interpretação e apresentam menores riscos ao paciente. Como desvantagem, porém, estes testes não conseguem verificar todos os casos de fibrose, especialmente aqueles mais precoces, mas também pacientes com doença avançada, que apresentam alta especificidade, mas relativa baixa sensibilidade.

Os métodos convencionais de imagem como a ecografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética possuem alta especificidade para o diagnóstico de cirrose hepática, mas exibem baixa sensibilidade para a identificação dos estádios iniciais de fibrose. A ecografia deve ser realizada periodicamente com principal objectivo de despiste de CHC.

A elastografia hepática transitória (EHT) foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crónicas e estimar o grau de fibrose, como alternativa à biópsia, sendo considerado um exame reprodutível, com elevada concordância intra e interobservador. Existem menos dados sobre o desempenho da elastografia em portadores do VHB que em portadores do VHC, porém, de forma geral, o género e a idade do paciente e a etiologia ou a gravidade da hepatopatia não parecem afectar a reprodutibilidade do método. A reprodutibilidade, porém, pode ser reduzida na presença de IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$, esteatose em $\geq 25\%$ dos hepatócitos, estágio de fibrose hepática < 2 (METAVIR) e em indivíduos com espaços intercostais estreitos. Actualmente, a EHT é contra-indicada em gestantes, uma vez que não existem estudos que comprovem a segurança do exame neste contexto. Além disso, não é recomendável

realizar o procedimento em pacientes com ascite ou obesidade, pois prejudicam a transmissão da onda elástica, impossibilitando a realização das medidas.

Por fim, a possibilidade de métodos que levem em conta somente perfil laboratorial de pacientes é extremamente útil para se identificar aqueles com estágios mais avançados de fibrose, em situações de indisponibilidade de recursos mais sofisticados. Os principais marcadores relacionados são APRI e FIB-4, com fórmula descrita no Quadro 4, no Capítulo II.

Dois pontos de corte são tidos para avaliação do estágio de fibrose. Um ponto de corte elevado será considerado com alta especificidade, de forma que pacientes com valores acima deste ponto muito provavelmente têm de facto fibrose (menos falso positivos); um ponto de corte mais baixo é definido para avaliar situações com alta sensibilidade, a fim de descartar a possibilidade de fibrose. Indivíduos que se encontram acima do ponto de corte mais elevado têm alta probabilidade de possuir fibrose (elegíveis ao tratamento), ao passo que aqueles que se encontram abaixo do ponto de corte mais baixo possuem alta probabilidade de não possuir fibrose.

Os pacientes que se encontram entre os dois pontos de corte necessitam de reavaliações periódicas mais frequentes, ou outros exames que possam verificar de forma mais precisa o grau de fibrose. No quadro 5 do Capítulo II estão os valores dos pontos de corte para APRI, FIB-4 e equivalência em METAVIR para elastografia. Ressalta-se que o exame de elastografia fica comprometido em gestantes, obesos e indivíduos com ascite volumosa.

29. TRATAMENTO

9.a) Indicações de tratamento

Regimes antivirais de ação direta (DAA) orais e curativos, de curta duração, transformaram o tratamento para infecção pelo VHC em adultos, que carregam a maior carga de morbidade e mortalidade. Este resultado tem sido observado devido à alta eficácia e efeitos colaterais mínimos com o tratamento com os DAA em comparação com a era anterior de regimes baseados em interferon.

A OMS recomenda o tratamento com os DAA pangenotípicos para todos os adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 3 anos com infecção crónica por hepatite C, independentemente do estágio da doença.

Angola inicia a implantação do tratamento com os DAA para todos os adultos com no mínimo 18 anos que tenham diagnóstico de portadores crónicos da infecção pelo VHC, independente do estágio da doença.

Apesar da indicação universal, dá-se prioridade a pacientes que apresentem quaisquer das seguintes situações listadas a seguir, exceto em pacientes gestantes e/ou

portadores de arritmias cardíacas e/ou pacientes tratados anteriormente com daclatasvir, simeprevir ou sofosbuvir:

- Coinfecção com o VIH
- Coinfecção com VHB
- Hepatite autoimune
- Etilismo crónico
- Mulheres em idade fértil que desejam engravidar
- Manifestações extra-hepáticas: porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa, crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa, alterações neurológicas, Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)
- Sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite)
- Insuficiência renal crónica
- Pós-transplante de fígado
- Fibrose hepática moderada-avançada: Biópsia - >F2 e/ou Elastografia > 12,5 Kpa e/ou APRI > 1,5 e/ou FIB-4 > 3,25

9.b) A escolha do tratamento

Seguindo as recomendações mais recentes da OMS e tendo em conta a facilidade posológica, segurança e efectividade, o Ministério da Saúde adoptou como esquemas de tratamentos aqueles compostos por DAAs de segunda geração.

Pacientes nunca tratados para Hepatite C serão designados “pacientes virgens de tratamento” e os pacientes portadores de histórico de terapia antiviral para Hepatite C serão designados por “pacientes experimentados”.

As taxas médias de resposta virológica observadas em diversos estudos após o tratamento foram maiores que 95% para os pacientes tratados com os DAA pangenotípicos. Há diferenças de resposta de acordo com os genótipos e a presença de cirrose ou não.

A seguir, estão descritas os DAAs padronizadas para o tratamento de Hepatite C em Angola.

Quadro 14. Tratamento para Hepatite C crônica em adultos com no mínimo 18 anos

Idade	Genótipo	Estágio clínico	Droga e dose	Duração
Adultos (mínimo 18 anos)	Pangenotípico (todos os genótipos)	Sem cirrose	Sofosbuvir 400 mg/ daclatasvir 60 mg - 1 cp/dia*	12 semanas
		Cirrose compensada	Sofosbuvir 400 mg/ daclatasvir 60 mg - 1 cp/dia*	24 semanas
		Alternativa: Sem cirrose/Cirrose compensada	Sofosbuvir 400 mg / velpatapasvir 100 mg - 1 cp/dia	12 semanas
*Ver ajustes de Daclatasvir com TARV				

As interações dos DAA padronizados em Angola com algumas drogas comumente utilizadas estão resumidos a seguir. Considerando a frequência da coinfeção VIH/VHC, deve-se conhecer as principais interações entre drogas para o tratamento da hepatite C e antirretrovirais. O site <http://www.hep-druginteractions.org/> contém orientações quanto ao risco de interação medicamentosa com várias drogas.

Daclatasvir: Inibidor NS5A utilizado em associação com sofosbuvir. Esta combinação tem-se demonstrado segura, inclusive em pacientes com cirrose descompensada, em transplantados e coinfectados pelo VIH, podendo ser utilizada em pacientes com certo grau de insuficiência renal, sem necessidade do ajuste de doses. Eventos adversos comuns incluem fadiga, cefaleia e náuseas.

Contra-indicações: não deve ser administrado com fenitoína, carbamazepina, oxcarbamazepina, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, rifapentina, dexametasona sistêmica e erva de São João (*Hypericum perforatum*). É necessário reduzir a posologia de daclatasvir para 30mg/dia quando coadministrado com atazanavir/ritonavir. Quando administrado com efavirenz, etravirina ou nevirapina recomenda-se elevar a dose de daclatasvir para 90mg/dia. A coadministração de daclatasvir com fármacos que são fortes indutores de CYP3A4 também está contraindicada. Solicita-se cautela na coadministração de daclatasvir com antiarrítmicos (digoxina e outros substratos de P-gp), bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, amlodipina e verapamil) e inibidores da HMG-CoA redutase (rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina, pitavastatina e pravastatina).

Sofosbuvir: Inibidor análogo da polimerase nucleotídeo NS5B. Por sua acção pangenotípica e alta barreira genética, este medicamento está incluso em todos os esquemas de DAA propostos.

Contra-indicações: não deve ser coadministrado com rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbamazepina, erva de São João (*Hypericum perforatum*), antiarrítmicos. Recomenda-se evitar coadministração com medicamentos sem elucidação de interações medicamentosas. Cautela com beta-bloqueadores, insuficiência renal (taxa de filtração glomerular abaixo de 30ml/min/1,73m²).

9.c) Monitoração de efeitos adversos e de resposta ao tratamento

Por haver menores riscos de efeitos colaterais relacionados ao uso de tratamentos compostos por DAA, o acompanhamento naturalmente exige menor variedade de análises. O quadro a seguir detalha quais as avaliações necessárias, conforme tempo de tratamento.

Quadro 15. Avaliações preconizadas durante o tratamento de Hepatite C com DAA

Antes de iniciar o tratamento	Hemograma Creatinina AST/ALT		RNA-VHC
Semana 4	Hemograma Creatinina AST/ALT	Verificar adesão e efeitos colaterais	
Semana 12	Hemograma Creatinina AST/ALT		
12 semanas após final do tratamento*			RNA-VHC
Semana 24 após final do tratamento**			X

* Para tratamentos padronizados em 12 semanas ** Para tratamentos padronizados em 24 semanas

Para avaliar se a erradicação do vírus foi bem-sucedida (RVS), recomenda-se uma nova carga viral entre 12 a 24 semanas após o término do tratamento.

CAPÍTULO IV- MANEJO DAS COMPLICAÇÕES

As complicações da Hepatite crónica pelo VHB em geral são sinais de má progressão da doença, com riscos variados, porém notoriamente aumentados de evolução para óbito, mesmo para serviços que disponham de todos os recursos possíveis em mãos. Este é mais um factor para que se reafirme a importância da prevenção e do tratamento precoce, evitando ao máximo que se cheguem às complicações.

Seguem orientações sobre sinais clínicos e laboratoriais para abordagem das complicações relacionadas ao VHB. Cada serviço deverá oferecer qualidade máxima em atendimentos, prezando pela integridade física e psicológica dos pacientes, utilizando-se dos recursos que tiver disponíveis, ainda que sejam mais limitados.

30. Cirrose

Suspeita-se de cirrose diante de achados clínicos ou laboratoriais de insuficiência hepatocítica, que podem variar, podendo ocorrer: fadiga, hiporexia, náuseas, aumento do volume abdominal por ascite, edema de membros inferiores, icterícia, desenvolvimento de circulação colateral, hiperesplenismo, inversão sono-vigília, confusão mental, torpor, coma, disfunção renal, hemorragias digestivas por rotura de varizes esofágicas.

Para avaliar estado de descompensação, de modo geral, utiliza-se a Escala Child-Pugh (apresentada no Quadro 12, Capítulo II), sendo que a soma de pontos acima de 7 indica alterações potencialmente mais graves.

Diante dos riscos de agravamentos, conclui-se que a abordagem do indivíduo cirrótico extrapola a necessidade de impedir a progressão da doença, a partir da redução da carga viral do VHB. É preciso também lidar com complicações eventualmente já existentes, destacando-se situações descritas aqui decorrentes.

Como regra geral, pacientes com cirrose devem ser encaminhados para serviços de referência em gastroenterologia. Os pacientes poderão evoluir com complicações listadas abaixo, e serão orientados a tomar as medicações aqui resumidas, podendo ser manejadas pela unidade de saúde até que se consiga consulta no serviço de referência.

- Se sinal de hipertensão portal (ascite, esplenomegalia ou hiperesplenismo, encefalopatia hepática, circulação colateral superficial, varizes de reto, gastropatia hipertensiva, varizes gastro-esofágicas): betabloqueadores não selectivos (ex: propranolol), com dose que objective reduzir 25% da frequência cardíaca média do paciente (por exemplo, FC 80 antes da medicação – objectivo de chegar FC 60), com aumento progressivo e lento da dose para evitar sintomas de hipotensão.

- Se PBE: após o tratamento, mantém-se profilaxia secundária com Norfloxacin 400mg/d por período indefinido.

31. Ascite e Peritonite Bacteriana Espontânea

A ascite, por si só, pode ser motivo de importante queda na qualidade de vida do doente, sendo que o uso de espirolactona está indicado para melhor controlo sempre que possível. Poderá ser considerado o uso de furosemida em associação, para situações de ascite mais acentuada.

Poderão ser feitas punções de alívio para minimizar desconfortos relacionados com a ascite, com os devidos cuidados de anti-sepsia e cautela com relação ao volume puncionado, evitando-se ultrapassar 5L, a menos que se tenha recurso de uso de reposição de albumina.

Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) representa a principal complicação infecciosa do paciente cirrótico. A prevalência da PBE, em pacientes cirróticos admitidos em hospital, é estimada em 10 a 30%, tais valores aumentam, quando associada a outras condições, como hemorragia digestiva.

Como manifestações clínicas, poderão ocorrer febre, dor abdominal, encefalopatia hepática, diarreia, íleo e alteração da função renal. Aproximadamente 10% dos pacientes não apresentam qualquer sintoma, o que corrobora para investigação por vezes a despeito da ausência de manifestações agudas.

A análise sistemática do líquido ascítico colhido com técnica adequada, somada à disponibilidade de antibióticos mais eficazes e seguros e a medidas de prevenção da recorrência da infecção levam a uma redução progressiva da mortalidade.

Preconiza-se realizar paracentese diagnóstica em todo o paciente cirrótico com ascite, nas circunstâncias indicadas a seguir:

- Ao ingressar em hospital (internamento)
- No momento do diagnóstico da ascite
- Quando houver sinais ou sintomas de peritonite (dor abdominal, dor à descompressão brusca, vômito, diarreia)
- Na presença de sinais de infecção sistémica (febre, leucocitose, choque séptico)
- Diante de casos de encefalopatia hepática ou de alteração da função renal
- Em situações de hemorragia digestiva

A PBE é definida pela contagem de polimorfonucleares (PMN) > 250/mm³ de LA e cultura positiva do LA, na ausência de foco infeccioso abdominal cirurgicamente tratável.

Existem, porém, variáveis que devem ser devidamente tratadas, sendo elas:

- Ascite Neutrocítica: cultura negativa, porém com contagem de PMN > 250/mm³ de LA. A abordagem terapêutica será igual à PBE.
- Bacteriascite Monomicrobiana Não Neutrocítica: isolamento da bactéria na cultura do LA e PMN < 250/mm³ no LA. A abordagem terapêutica dependerá da presença ou não de sinais e sintomas de PBE.
- Peritonite Bacteriana Secundária: associação de cultura positiva do LA e contagem de PMN > 250/mm³ de LA, na presença de fonte de infecção cirurgicamente tratável. A presença de outros critérios sugere o diagnóstico de infecção secundária, sendo ele falha de resposta ao tratamento antibiótico, cultura polimicrobiana (principalmente anaeróbios ou fungos) e no mínimo, dois dos seguintes parâmetros bioquímicos no LA: glicose > 50 mg/dl. proteína > 1g/dl, DHL > 225 U/ml (ou maior que o limite superior da normalidade do soro).

Aproximadamente 60 a 70% dos episódios de PBE são causados por bactérias Gram negativas, entre as quais predominam *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Gram-positivos são responsáveis por cerca de 25% dos casos de PBE, os quais, geralmente, pertencem à família dos estreptococos.

Sugere-se que a maioria dos episódios de PBE seja resultado da translocação bacteriana de origem intestinal.

Recomenda-se a punção sistemática do líquido ascítico. Serviços impossibilitados de fazer análise de PBE por escassez de recursos poderão utilizar-se do tratamento empírico diante de quadro clínico sugestivo de PBE.

Como tratamento empírico, está indicado o uso de Ceftriaxona, (2g/d, IV, por 5 dias). Como opções alternativas estão o Ciprofloxacina (500mg, 2x/d, IV ou VO, por 7 dias), ou Amoxicilina-Clavulanato (500/125mg, 2x/d, IV ou VO, por 8 a 14 dias).

A melhoria clínica é observada, na maioria dos pacientes, após o início do uso do antibiótico. Mesmo assim, é desejável que se faça o controle de parâmetros do LA 48 h após o início do esquema antibiótico. Os critérios de resposta ao tratamento são: queda superior a 25% no número de PMN em relação à contagem basal (antes do início do antibiótico), assim como melhoria dos sinais e sintomas de infecção. Caso não se observarem tais critérios de resposta ao tratamento, pode-se optar pela mudança do esquema antibiótico, segundo o antibiograma obtido da cultura do LA, entretanto, deve-se considerar a possibilidade de peritonite bacteriana secundária.

Findo o tratamento, passa-se à profilaxia secundária, com uso de Norfloxacina 400mg/d por período indefinido.

32. Hipertensão portal

A hipertensão portal (gradiente de pressão venosa hepática maior que 10mmHg) pode resultar do aumento da resistência ao fluxo portal ou do aumento do fluxo sanguíneo portal, sendo o segundo mais frequente em fases mais avançadas de cirrose.

São diversas as manifestações clínicas possíveis a partir da hipertensão portal (gradiente de pressão venosa hepática maior que 10mmHg), como: hemorragias por varizes gastro-esofágicas, gastropatia hipertensiva, esplenomegalia, ascite, encefalopatia hepática, circulação colateral superficial (veias abdominais e peri umbilicais) e varizes de reto.

O uso de betabloqueadores não selectivos está indicado para pacientes com hipertensão portal, com finalidade de redução do fluxo sanguíneo portal.

Existem procedimentos com a finalidade de controlar o quadro, podendo ser feitos por shunts cirúrgicos (shunts porto-sistémicos) ou por via percutânea (TIPS – Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Angola não dispõe destes procedimentos.

Sendo uma das consequências importantes na hipertensão portal a ruptura de varizes da junção gastro-esofágica, habitualmente caracterizada por hematêmese maciça seguida por melena, é considerada emergência médica. O paciente deve ser internado em um hospital, em regime de tratamento intensivo ou semi-intensivo, de acordo com a disponibilidade do serviço.

Neste caso, medidas de reposição volémica rápida devem ser implementadas, com pelo menos dois acessos venosos de grande calibre para reposição de cristalóides e manutenção de pressão arterial, para manter o paciente em condições adequadas até que se inicie a reposição sanguínea, cujo objectivo é manter hemoglobina > 8 mg/dl ou hematócrito > 24%.

Embora não sejam medicamentos de fácil acesso, sempre que possível o paciente também deve ser submetido a tratamento medicamentoso (uso de vasoconstrictores esplâncnicos como Octreotide e Terlipressina). As doses de Octreotide e Terlipressina sugeridas são descritas a seguir:

Octreotide: Bolus de 50 a 100 mcg IV em 10 minutos, seguido de infusão contínua de 25 a 50 mcg/ hora por 5 dias.

Terlipressina: Dose de acordo com o peso do paciente.

- < 50 kg: 1mg IV de 4/4 horas por 24 horas
- 50 a 70 kg: 1,5 mg IV de 4/4 horas por 24 horas
- > 70 kg: 2 mg IV de 4/4 horas por 24 horas

Posteriormente, 1mg IV de 4/4 horas por mais 24 a 48 horas (máximo de 5dias).

A endoscopia digestiva alta permite o diagnóstico do local do sangramento e a intervenção terapêutica com ligadura das varizes sangrantes ou escleroterapêutica.

Colocação de TIPS ou shunts cirúrgicos deve ser considerada em pacientes cujos tratamentos farmacológicos e endoscópicos não foram eficazes.

A partir do primeiro episódio de ruptura de varizes gastro-esofágicas, torna-se necessária a profilaxia primária de peritonite bacteriana espontânea, em pacientes com ou sem ascite. Naqueles com ascite, fazer punção diagnóstica antes do início da dose profiláctica (vide item “ascite”). A profilaxia baseia-se no uso de Norfloxacin 400 mg VO de 12/12 horas por 7 dias, ou Ciprofloxacina 200mg IV, 1 vez ao dia, até conversão para Norfloxacin VO.

Os agentes betabloqueadores (propranolol ou nadolol) devem ser empregados na profilaxia secundária (prevenção de novo sangramento) ou primária (paciente que nunca sangrou, mas tem risco de sangrar, como varizes esofágicas de médio e grosso calibre desde que não haja contra-indicações. A dose recomendada é aquela que reduz a frequência cardíaca basal em 25%.

33. Esplenomegalia e hiperesplenismos

A esplenomegalia pode ser assintomática ou causar desconforto em região de hipocôndrio esquerdo. O hiperesplenismo pode ser detectado por análises que mostram trombocitopenia, leucopenia e anemia, apresentando-se isoladamente ou em associação).

A trombocitopenia pode ser um achado de exame pelo qual o paciente procura o médico e a investigação permite o diagnóstico de doença hepática.

Não há nenhum tratamento específico para o hiperesplenismo.

34. Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é definida como uma síndrome neuropsiquiátrica complexa, caracterizada por distúrbios da consciência e do comportamento, alterações na personalidade, sinais neurológicos flutuantes, *asterixis* ou *flapping* e alterações eletroencefalográficas características (onda lenta trifásica, alta voltagem, simétrica). É causada por baixa capacidade de metabolização hepática de determinadas substâncias que, a partir do seu acúmulo, passam a ser tóxicas ao organismo, destacando-se o amônio.

A EH pode ser aguda e reversível ou crônica e progressiva. Os sintomas são inespecíficos e o diagnóstico de EH é geralmente de exclusão, devendo-se afastar outras causas de encefalopatia. As manifestações clínicas incluem alterações do nível de consciência e

comportamentais que podem evoluir de desorientação e confusão para torpor e coma. Os sinais neurológicos incluem *asterixis* ou “*flapping*” (tremores grosseiros das extremidades), rigidez e hiperreflexia.

As manifestações clínicas com os correspondentes estágios (graus de EH) são mostradas na tabela abaixo. O estadiamento é importante para avaliar a evolução do paciente e a resposta ao tratamento instituído.

A EH geralmente é desencadeada por factores precipitantes, sendo os mais importantes, sangramento gastrointestinal, constipação intestinal, azotemia, excesso de proteína na dieta, distúrbios hidroelectrolíticos e metabólicos (hipocalcemia, alcalose, hiponatremia, hipoxia, hipovolemia), uso de drogas (diuréticos, benzodiazepínicos, sedativos, tranquilizantes), infecções, cirurgias e shunts porto-sistémicos. A correcção desses factores é fundamental no tratamento da EH.

O tratamento da EH aguda é feito com restrição de proteínas na dieta (0,5g/kg/dia; aumentar 10-20g/dia a cada 2-3 dias até alcançar 1,2g/kg/dia), dieta laxativa e uso de medicamentos laxativos (lactulose 10 a 30ml por via oral, em 3-4 vezes/dia até atingir 3-4 evacuações pastosas por dia). Se a resposta não for adequada, pode ser associado antibiótico de largo espectro por via oral (neomicina 0,5-1g/4x/dia ou metronidazol (250mg 3x/dia). Lavagem intestinal está indicada nos casos de constipação intestinal e de hemorragia digestiva (enema com 900ml de soro fisiológico 0,9% e glicerina 100ml).

Na EH crónica recomenda-se o uso de lactulose. Deve ser evitado o uso prolongado de neomicina pelos efeitos nefrotóxicos e ototóxicos.

Quadro 16: Estadiamento de encefalopatia hepática

ESTÁGIO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
I	Euforia ou depressão, leve confusão, fala arrastada, distúrbios do sono, <i>asterixis</i> pode ou não estar ausente
II	Letargia, confusão moderada, <i>asterixis</i> presente
III	Confusão acentuada, fala incoerente, sonolento, <i>asterixis</i> presente
IV	Coma, inicialmente responsivo e mais tardiamente não responsivo, <i>asterixis</i> ausente

35. Síndrome hépato-renal

A SHR é definida como uma condição que ocorre em pacientes com doença hepática crónica e hipertensão portal.

É caracterizada por função renal alterada, além de graves anormalidades na circulação arterial renal e na actividade de sistemas vasoactivos endógenos. Os rins são estruturalmente preservados.

Acredita-se que a vasodilatação esplâncnica que ocorre em cirróticos possa ser responsável pela intensa vasoconstricção renal. As manifestações incluem azotemia, oligúria e hiponatremia.

Outras causas de disfunção renal devem ser afastadas como insuficiência renal pré-renal, necrose tubular aguda, uso de drogas nefrotóxicas ou de contrastes radiológicos.

Os exames laboratoriais revelam creatinina sérica $>1,5$ g/dl ou taxa de filtração glomerular < 40 ml/min, que não melhora com o uso de expansores de volume (infusão intravenosa de 1.500 ml de solução salina) ou retirada de diuréticos, exame do sedimento urinário normal, intensa retenção urinária de sódio (concentração de sódio urinário muito baixa), proteinúria < 500 mg/dia e ultra-sonografia renal normal.

Dois tipos de SHR são reconhecidos e provavelmente representam expressões distintas do mesmo mecanismo patogénico. A SHR tipo I é caracterizada por um aumento rápido e progressivo da ureia e creatinina séricas (creatinina $>2,5$ g/dl) dentro de um curto período de tempo (até cerca de duas semanas), oligúria, concentração de sódio urinário muito baixo, hiponatremia e em alguns casos hipercalemia. Embora possa ocorrer em pacientes com função renal prévia preservada, a SHR tipo I habitualmente desenvolve-se em pacientes que já apresentam SHR tipo II expostos a algum factor precipitante como infecções bacterianas, hemorragia digestiva, cirurgias, paracentese sem utilização de expansores plasmáticos, dentre outros. Quase todos os pacientes morrem 2 a 3 semanas após o início do quadro.

A SHR tipo II é caracterizada por redução moderada da função renal (creatinina sérica entre 1,5 e 2,5 g/dl), que permanece estável durante meses. Ocorre geralmente em pacientes com função hepática relativamente preservada, sendo que muitos desses apresentam ascite refractária. O tratamento pode ser feito com vasoconstrictores esplâncnicos (terlipressina: 0,5 - 2mg a cada 4 horas, via intravenosa) associados à albumina humana (1g/Kg no 1º dia e depois 20-40g/dia, via intravenosa).

O prognóstico na SHR é muito ruim e a recuperação espontânea muito rara. Na SHR tipo I, a sobrevida hospitalar é inferior a 10% e o tempo de sobrevida média é de duas semanas. Na SHR tipo II, o tempo de sobrevida é maior, cerca de 6 meses em 50% dos casos.

36. Carcinoma Hepato Celular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor primário do fígado, altamente fatal.

As manifestações clínicas incluem dor abdominal, massa palpável no hipocôndrio direito, perda de peso, icterícia e ascite. Nos cirróticos, pode haver agravamento da função hepática e as manifestações podem ser confundidas com a própria evolução da doença. Os principais locais de metástase do CHC são ossos, pulmão e adrenal.

A alfafetoproteína (AFP) pode ser uma das ferramentas diagnósticas, apresentando uma sensibilidade de aproximadamente 39 a 64% e especificidade de 76 a 91%, embora esses dados não se apliquem a coinfectados pelo VIH. Níveis séricos de AFP maiores que 400ng/ml e um exame de imagem dinâmico mostrando lesão focal > 2cm de diâmetro com hipervascularização arterial, é altamente sugestivo de CHC. Níveis crescentes de AFP também sugerem CHC ou recorrência do tumor após tratamento específico. Este marcador tumoral também pode estar aumentado em outros tipos de cancro de células germinativas, frequentemente situados em ovários ou testículos.

O rastreamento de lesão focal hepática deve ser realizado a cada 6 meses com dosagem de AFP sérica e ecografia de abdome, em pacientes cirróticos de qualquer etiologia ou em casos selecionados de portadores de infecção crónica pelo vírus da Hepatite B.

A ecografia é o exame usado de rotina em pacientes cirróticos, na tentativa de se detectar precocemente o CHC. Lesões de até 3 cm de diâmetro são geralmente hipocóicas e as maiores que 3 cm podem ser hipo ou hiperecóicas. A ecografia também permite a avaliação do número de lesões, invasão vascular ou de ductos biliares e a presença de lesões metastáticas.

Os pacientes com suspeita de CHC deverão ser encaminhados para centros de oncologia, pois a confirmação diagnóstica, estadiamento e tratamento exigem alta complexidade e maior demanda de recursos.

Os exames de imagem utilizados para o diagnóstico e o estadiamento do tumor incluem: ecografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e arteriografia (angiografia de tronco celíaco e de artéria hepática).

O tratamento pode ser feito com ressecção cirúrgica em pacientes com cirrose hepática, desde que em fase compensada da doença e sem complicações (Child-Pugh A, com bilirrubina normal, tumor único menor que 5cm e na ausência de hipertensão portal, de invasão vascular macroscópica e de metástases). A recorrência tumoral com esse procedimento, porém, é de 70% em 5 anos.

O transplante de fígado pode ser indicado nos casos de cirrose hepática Child-Pugh A que tenham contra-indicação à ressecção cirúrgica e nos casos de cirrose hepática Child-Pugh B e C, desde que o tumor seja único e menor que 5cm ou existam até 3 tumores, nenhum maior que 3cm, na ausência de invasão vascular macroscópica e de metástases.

O tratamento percutâneo com alcoolização ou radiofrequência está indicado quando há contra-indicação de ressecção cirúrgica ou de transplante de fígado. A quimioembolização arterial do tumor pode ser feita em pacientes com contra-indicação para ressecção cirúrgica, transplante de fígado e ablação percutânea, desde que sejam Child-Pugh A ou B, com condição geral preservada e ausência de metástases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Actis GC, Olivero A, Lagget M, Pellicano R, Smedile A, Rizzetto M. The practice of percutaneous liver biopsy in a gastrohepatology day hospital: a retrospective study on 835 biopsies. *Dig Dis Sci*. 2007 Oct;52(10):2576-9.
2. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnusius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol*. 2002; 83:2059-2073.
3. Arie H. VHAelaar Et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. *PLoS Med*. 2015 Dec; 12(12): e1001923. Publicação online 03/12/2015, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668832>, em 14 de Agosto de 2017./.
4. Baião, Peliganga L. Prevalência das Hepatites B e C em doadores de sangue e da Hepatite B em gestantes no Kuito, Biê, Angola. 2008. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/6966>.
5. Barros LAS, Pessoni GC, Teles SA, de Souza SMB, Matos MA, Martins RMB et al., Epidemiology of the viral hepatitis B and C in female prisoners of Metropolitan Regional Prison Complex in the State of Goiás, Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):24-29.
6. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1449-57.
7. Beenson, P. B. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. Report of seven cases. *The JouARNI of the American Medical Association*, 1995, p 1332-1334.
8. Borhany M, Shamsi T, Bootas S, Ali H, Tahir N, Naz A et al. Transfusion Transmitted Infections in Patients with Hemophilia of Karachi, Pakistan. *Clin Ap Thrombosis/Hemostasis*, 2011;17(6):651-655.
9. Bowden S. Serological and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2006; 26(2): 97-103
10. Bruss V. Hepatitis B Virus Morphogenesis. *World Gastroenterol*. 2007;13(1):65-73.
11. Buti M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Esteban R. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and VHB genotypes. *J Clin Virol*. 2005; 34(Suppl 1): S79-82.
12. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):477-81.
13. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis – United States. Recommendations and Reports. 2007; MMWR 58:1 – Disponível: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>.
14. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007;85(1):16-23.
15. Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky JM. New Virologic tools for Management of
16. Chronic Hepatitis B and C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1303-1313.
17. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):239-44.
18. Couroucé AM, Drouet J, Muller Jy. Australia Antigen subtypes identification. *Results. Bibl Haematol*. 1976; 42:89 – 127.
19. Couroucé-Pauty AM, Lemaire JM, ROUX JF. New hepatitis B surface antigen subtypes inside the ad category. *Vox Sanguinis*. 1978;27(5):304-308.

20. Couroucé-Pauty AM, Plançon A, Soulier JP. Distribution of AgHBs Subtypes in the World. *Vox Sanf.* 1983;44(4):197-211.
21. Diamond C, Thied H, Perdue T, Secura GM, Valerroy L, Mackellar D et al. Viral Hepatitis Among Young Men who VHAe Sex who Men: Prevalence of Infection, Risk BeVHAiors and Vaccination. *Sexually Transmitted Disease*, 2003;30(15):425-432.
22. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Pandey A, Pant S, Singh R. et al. Seroprevalence of Hepatitis B Infection During Pregnancy and Risk of Perinatal Transmission. *Indian J Gastroenterl*, 2011;30(2):66-71.
23. European Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series, *Journal of Hepatology* 2020 vol. 73 j 1170–1218
24. Ferrari C, Missale G, Boni C, et al. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39 (Suppl 1):S36-S42.
25. Ferreira RC, Rodrigues FP, Teles AS, Lopes CLR, Motta-Castro ARC, Novais ACM. et al. Prevalence of hepatitis B vírus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. *J Med Virol.* 2009; 81:602-609.
26. Fontaine H, Petitprez K, Roudot-Thoraval F, Trinchet JC; Association française pour l'étude du foie; Club de reflexion des cabinets et groupes d'hepato-gastro-enterologue; Colleege national des generalistes enseignants; Groupe francophone d'hepatologie gastro-enterologie et nutrition pediatriques; Societe française de biologie clinique; Societe française de radiologie; Societe nationale française de gastro-enterologie. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 May;31(5):504-9.
27. Forbi JC, Onyemauwa N, Gyar SD, Oyeleye AO, Entonu P, Gwale SM. High Prevalence of Hepatitis B Vírus among Female Sex Workers in Nigeria. *Rev. Inst Med Trop S Paulo.* 2008;50(4):219-221.
28. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo
29. Fujisawa, T. et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., Philadelphia, U.S., v.30, p.201-206, 2000.*
30. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(4):588-598.
31. Global Hepatitis Report, 2017. Disponível em: World Health Organization: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, em 14 de Agosto de 2017.
32. Guha IN, Rosenberg WM. Noninvasive assessment of liver fibrosis: serum markers, imaging, and other modalities. *Clin Liver Dis.* 2008 Nov;12(4):883-900.
33. Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. *Intervirol.* 2008; 51:7-13.
34. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology.* 1980 May;135(2):273-83.
35. Harrison TJ. Hepatitis B Virus: molecular Virology and Common Mutants. *Sem L Dis.*2006;26(2):87-96.
36. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection, AASLD-IDSA, 2023
37. Hess CF, Schmiedl U, Koelbel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology.* 1989 May;171(2):349-51.
38. Honda H, Onitsuka H, Masuda K, Nishitani H, Nakata H, Watanabe K. Chronic liver disease: value of volumetry of liver and spleen with computed tomography. *Radiat Med.* 1990 Nov-Dec;8(6):222-6.

39. Inquérito de vigilância biológica e comportamental em camionistas de longo curso, INLS, 2019
40. *J Gastroenterol* 2022;117:253-263. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001575>
41. Jia J. A different look at the management of chronic hepatitis B in a resource-constrained country. *J Viral Hepat.* 2013;20 Suppl 1:1.
42. Kao JH. Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus. *Korean J Intern Med.* 2011; 26:255-261.
43. Kew Mc. Epidemiology of Chronic Hepatitis B Virus Infection, Hepatocellular Carcinoma, and Hepatitis B Virus – induced Hepatocelular Carcinoma. *Pathol Biol,* 2010;58:273-277.
44. Kuan-Yin Lin, Guan-Jhou Chen, Yu-Lin Lee, Yi-Chia Huang, Aristine Cheng, Hsin-Yun Sun, Sui-Yuan Chang, Chun-Eng Liu, and Chien-Ching Hung. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol.* 2017 May 28; 23(20): 3589–3606.
45. Kumar GT, Kazin SN, Kumar M, Hissar S, Chauhan R, Basir SF, Sarin SK. Hepatitis B Virus Genotypes and Hepatitis B Surface Antigen Mutations in Family Contacts of Hepatitis B virus Infected Patients With Occult Hepatitis B Virus Infection. *J*
46. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Korean J Hepatol.* 2011; 17:87-95.
47. Lago BV, Mello FC, Ribas FS, Valente F, Soares CC, Niel C, Gomes SA. Analysis of Complete Nucleotide Sequences of Angolan Hepatitis B Virus Isolates Reveals the Existence of a Separate Lineage within Genotype E. *PLOS ONE,* March 14, 2014.
48. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2682-2695.
49. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and Disease. *Hepatol.* 2009;49(5 Suppl): S13-21.
50. M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007 Jul;56(7):968-73.
51. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. *Vaccines,* 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:158-182.
52. Mahoney, FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999.
53. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology,* 2008 May;134(6):1670-81.
54. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1206-1217.
55. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology.* 1990, Nov;99(5):1396-400.
56. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Junho 2015.
57. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília, DF. Disponível em <http://www.saude.gov.br>.
58. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Complete Genomes, phylogenetic relatedness and structural proteins of six strains of the hepatitis B vírus, four of which represent two new genotypes. *Virol.*1994;198:489–503.
59. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Molecular basis of hepatitis B virus serotypes variations within the four major subtypes. *J Gen Virol.* 1992;73(12):3191-5.
60. Norder H, Hammas B, Lee S, Bile K, Couroucé A, Mushahwar IK, Magnius LO. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural

- variations in the primary structure of the surface antigen. *Journal of General Virology* (1993), 74, 1341-1348.
61. Oliveira, D, et all, Taxa de soropositividade e fatores sociodemográficos associados ao VIH, VHB, VHC e sífilis em parturientes da Maternidade Irene Neto da cidade do Lubango, Angola,2020
 62. Organizacao Mundial da Saude (OMS), Dia mundial contra as hepatites, 2022
 63. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2022
 64. Peliganga, LB et all, Infecções Transmissíveis por Transfusão em Doadores de Sangue na Província de Bié,Angola, durante um Acompanhamento de 15 Anos, Implicam a Necessidade de Tecnologias de Redução de Patógenos, 2021
 65. Peliganga, LB; Horta, MAPA; Lewis-Ximenez, LL Desafios duradouros apesar do progresso na prevenção Transmissão vertical do vírus da hepatite B em Angola. *Patógenos* 2022,11, 225. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020225>, 2022
 66. Pereira F.E.L., Gonçalves C.S. Hepatite A. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36(3):387-400, mai-jun, 2003
 67. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2(2):165-73.
 68. Poordad F, Chee GM. Viral Resistance in Hepatitis B: Prevalence and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:62-69.
 69. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic VHC infection. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2614-8.
 70. Resumo dos Resultados do Estudo de Prevalência de VIH e ITS em Mapeamento Programático entre Populações CVHAe em Angola. Projecto LINKAGES. Março, 2017.
 71. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009 Mar;49(3):1017-44.
 72. Rodrigues-Frias F, Jardim R. *Virologia Molecular Del Virus de La Hepatitis B.* *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Suppl7):2-10.
 73. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, Calès P; Hepatitis Network 49. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 2005 Feb;41(2):257-64.
 74. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Dec;29(12):1705-13.
 75. Saraceni. C. P."Vigilância das hepatites virais: a experiência de Vargem Grande Paulista, 1997-1999." São Paulo; 2001.
 76. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(1):29-34.
 77. Sitnik R, Sette Jr. H, Santana RAF, Menezes LC, Graça CHN, Dastoli GTF, Silbert S, Pinho JRR. Hepatitis B virus genotype E detected in Brazil in an African patient who is a frequent traveler. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2007) 40: 1689-1692.
 78. Soraia Z.M. Guia de Oientação tecnicas das hepatitis B e C Belo Horizonte, setembro de 2007 2ª Edição. Sessado pelo site: www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite.
 79. Stuyver L, De Gendt S, Geyt CV, Zoulim F, Fried M, Schinase RF et al. A New Genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol.* 2000;81:67-74.
 80. Tavares RS, Barbosa AP, Teles SA, Carneiro MAS, Lopes CLR, Silva AS et al. Infecção pelo vírus da Hepatite B em hemofílicos em Goiás: soroprevalência, factores de risco associados e resposta vacinal. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(3):183-188.

81. Thakur V, Kazim SN, Gupte RC, Malhotra V, Sarin SK. Molecular Epidemiology and Transmission of Hepatitis B virus in Close Family Contacts of VHB related Chronic Liver Disease Patients. *J Med Virol.* 2003;70(4):520-528.
82. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994 Jul;20(1 Pt 1):15-20.
83. Tood CS, Nasir A, Stanekzar MR, Bautista CT, Botros BA, Scott PT et al. HIV, Hepatitis B and Hepatitis C Prevalence and Associated Risk Behaviors among Female Sex Workers in three Afghan Cities. *AIDS,* 2010;24(Suppl2):579-575.
84. Tseng YT, Sum HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY. Seroprevalence of hepatitis virus infection in men who have sex with men aged 18-40 years in Taiwan. *J F Med Ass.* 2012;111:431-438.
85. Valente F, Lago BV, Castro CAV, Almeida AJ, Gomes SA, Soares CC. Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus in Luanda, Angola. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 105(8): 970-977, Dez 2010.*
86. Valsamakis A. Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B. *Clin Microbiol Reviews.* 2007;20(3):426-439.
87. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996;347(8994):92-93.
88. Wai CT, Fontana RJ, Polson J, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat.* 2005;12(2):192-198.
89. Wan MB, Weng XH. Expert recommendations on the application of interferon for chronic hepatitis B. *J Dig Dis.* 2013; 14:626-637
90. WHO – World Health Organization. Global Alert Response. Hepatitis B, prevalence <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index3.html#prevalence>
91. WHO - World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection, 2024
92. WHO – World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics, 2022
93. Xu, W.M. et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis: a multicentre, randomized study. *J. Viral Hepatitis, Oxford, England, v.16, n.2, p. 94-103, 2009.*

DADOS CLÍNICOS/EPIDEMIOLÓGICOS

23. Estado vacinal Hepatite B Completa Incompleta Ignorado

24. Contacto com portador de Hepatites Não Sim A mais de 6 meses A menos de 6 meses

25. O paciente foi submetido ou exposto a:

- 25.a Transusão de sangue/derivados Data: 25.d Tatuagem Data:
- 25.b Cirurgia prévia/transplante Data: 25.e Partilha de material perfuro-cortante
- 25.c Mãe portadora da mesma infecção Acidente com material biológico
- Data:
- Hemodiálise

DADOS LABORATORIAIS

26. Teste rápido de Hepatite B

Positivo Negativo Não realizado Não sabe Data:

27. Primeiro AgHBS

Positivo Negativo Não realizado Data:

28. Segundo AgHBS

Positivo Negativo Não realizado Data:

29. Anti-HBcIgM

Positivo Negativo Não realizado Data:

30. Anti-HBc Total

Positivo Negativo Não realizado Data:

31. AgHBe

Positivo Negativo Não realizado Data:

32. Anti-HBe

Positivo Negativo Não realizado Data:

33. Carga viral HBV: _____ UI/ml

34. Teste rápido de Hepatite C

Positivo Negativo Não realizado Não sabe Data:

35. Anti-VHC

Positivo Negativo Não realizado Data:

36. Carga viral VHC-RNA: _____ UI/ml

CONCLUSÃO

37. Forma clínica

Hepatite aguda Hepatite crónica/ portador assintomático Hepatite fulminante Inconclusiva

O INVESTIGADOR

Nome:

Ocupação:

Departamento/Secção:

Nº de telefone:

Versão: 30/08/2018

