

Descritores

Hepatite viral; Hepatite B;
Hepatite C; Hepatite A

Como citar?

Pessoa MG, Moraes A. Hepatites virais na gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 62/Comissão Nacional Especializada em Doenças Infecto-Contagiosas).

1. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Doenças Infecto-Contagiosas e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 62, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

Hepatites virais na gravidez

Mário Guimarães Pessoa¹, Adriano Moraes¹

HEPATITE A

Epidemiologia

A incidência de hepatite A, no Brasil, é maior em crianças menores de 10 anos de idade, independentemente do sexo, e decresce à medida que aumenta a idade. Os casos nessa faixa etária correspondem a 54,5% de todos os casos notificados no país, nos últimos 15 anos. O VHA pode ser encontrado nas fezes, sendo inicialmente disseminado por via fecal-oral. A hepatite A também pode ser contraída pela água contaminada com material fecal, horizontalmente, pelo contato pessoal (até mesmo pelo aperto de mãos de pessoas contaminadas com o vírus) ou ainda por meio de crianças que frequentam creches. Entre outras formas de contágio, tem-se, também, a via do contato sexual (especialmente entre homens que fazem sexo com homens) e usuários de drogas ilícitas.^(1,2) Não existe evolução para cronicidade da doença, bem como casos de progressão para estádios finais de doença crônica do fígado (cirrose).

Período de incubação

Aproximadamente 28 dias (15 a 50 dias).

Sinais e sintomas

Desde assintomáticos a inespecíficos e podem incluir náuseas, vômitos, diarreia, colúria, icterícia, febre, dor de cabeça, perda de peso e dor abdominal. A sintomatologia, usualmente, intensifica-se com a idade; e raramente ela pode evoluir para a forma fulminante.

Hepatite A na gravidez

A infecção pelo VHA durante a gravidez não causa grandes complicações, mas ao menos um estudo mostrou que está associada a contração uterina precoce, ruptura de membranas e parto prematuro, principalmente se acomete a grávida no segundo ou terceiro semestre da gravidez.⁽³⁾ A transmissão da mãe para o feto da infecção aguda A foi descrita em raros relatos de caso. Em caso de grávida infectada pelo VHA no momento do parto, o recém-nascido deve receber imunoglobulina (0,02 mL/kg) e/ou vacina inativada.⁽⁴⁾

Imunização

A segurança da vacina da hepatite A na gravidez não está bem-determinada, mas deve ser considerada em situações de risco alto para a gestante. Não se encontra no calendário SUS para a gestante. O uso de imunoglobulina pós-exposição é considerado seguro.⁽⁵⁾

Amamentação

Não é contraindicada.

Tratamento

Não existe tratamento antiviral específico para a hepatite aguda A.

HEPATITE B

Epidemiologia

O Brasil é considerado, hoje, um país de baixa prevalência de infecção pelo VHB, porém com bolsões de alta prevalência, como a região da Amazônia ocidental e oeste do Paraná e Santa Catarina, onde a prevalência pode ser superior a 8%.⁽⁶⁾ A vacina do vírus B já está disponível há mais de três décadas em nosso país, mas, infelizmente, a cobertura vacinal ainda se encontra aquém do desejado. Dessa forma, a sorologia para detecção de infecção pelo vírus da hepatite B, em mulheres em idade reprodutiva, deve ser mandatória e, naquelas com sorologia negativa para o VHB, deve-se iniciar o esquema de vacinação em três doses o mais rápido possível.⁽⁶⁾ O ginecologista/obstetra pode deparar-se com algumas situações diferentes nas mulheres que são portadoras de infecção crônica pelo VHB: 1) as mulheres que estão almejando engravidar em um futuro próximo e ainda não iniciaram tratamento antiviral, 2) as mulheres diagnosticadas durante a gravidez, 3) as mulheres que estão grávidas, têm carga viral alta do VHB e não estão atualmente em tratamento, e, por fim, 4) as mulheres que ficam grávidas durante a terapia antiviral.⁽⁷⁾

Período de incubação

Aproximadamente 75 dias (30 a 180 dias).

Sinais e sintomas

Desde assintomáticos a inespecíficos e podem incluir náuseas, vômitos, diarreia, colúria, icterícia, febre, dor de cabeça, perda de peso e dor abdominal, e raramente podem evoluir para a forma fulminante.

Hepatite B na gravidez

O primeiro passo no manejo de uma paciente grávida é determinar o grau de lesão hepática que essa infecção causou até aquele momento. Em mulheres com fibrose avançada ou cirrose, ou alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevada, o tratamento deve ser iniciado imediatamente. Para as mulheres com nenhuma ou fibrose leve ou ALT normal ou minimamente elevada, o tratamento para o VHB pode, potencialmente, ser adiado. Porém, a determinação da carga viral (HBV DNA quantitativo) é mandatória para determinar a necessidade de tratamento da grávida no terceiro trimestre da gestação como profilaxia da transmissão materno-fetal (grau de evidência A).⁽⁸⁾

Imunização

Indicada em três doses para toda gestante, após realização da sorologia e comprovação da sua negatividade.

Profilaxia da transmissão materno-fetal

A medida mais importante para prevenir a transmissão perinatal é a administração de imunoglobulina da he-

patite B (HBIg), bem como a vacina da hepatite B para recém-nascidos de mães infectadas com HBV.⁽⁸⁾ A primeira dose da vacina contra a hepatite B e HBIg deve ser administrada no prazo de 12 horas após o nascimento, em diferentes locais de administração. Seguindo essas orientações, a eficácia de prevenção da transmissão perinatal é de aproximadamente 95%. Essa abordagem não é eficaz em 100% por várias razões, incluindo o atraso na administração de HBIg ou na primeira dose da vacina, a impossibilidade de completar a série de vacinas, ou se a mãe é HBeAg positiva com um nível muito elevado de HBV DNA durante o parto. Um estudo da Austrália avaliou mais de cem mulheres grávidas. Todos os bebês receberam HBIg e a primeira dose da vacina de hepatite B dentro de 12 horas após o nascimento, e todos eles completaram a série de vacinas. Nenhuma transmissão do VHB foi observada com o nível de DNA HBV da mãe $\leq 10^{(8)}$ cópias/mL. No entanto, entre as mães com HBV DNA $>10^{(8)}$ cópias/mL, 4,47 crianças foram infectadas.⁽⁹⁾ Existem alguns dados que mostram que a administração de terapia antiviral no terceiro trimestre reduz esse risco. Em um estudo randomizado, realizado na China, as mulheres grávidas com HBV DNA $>10^{(9)}$ cópias/mL receberam lamivudina ou placebo a partir da semana 32, e todas as crianças receberam HBIg e vacina contra hepatite B no nascimento (grau de evidência A).⁽⁹⁾

Amamentação

Não está contraindicada, visto que a transmissão se dá pelo leite materno. Em caso de fissura mamilar com presença de sangue, a amamentação deve ser interrompida naquela mama até a cicatrização completa e o uso de protetor de silicone deve ser orientado quando necessário. A amamentação, em geral, não é recomendada em mulheres que recebem antivirais, porque análogos nucleos(t)ídeos podem estar presentes no leite materno. O tenofovir, no entanto, pode ser utilizado durante a amamentação, pois é um pró-fármaco que resulta em concentrações muito baixas do medicamento no leite materno.⁽⁸⁾

Tratamento

A segurança dos medicamentos antivirais durante a gravidez é de importância crucial e é crítica para se discutir os benefícios *versus* os riscos do tratamento com o paciente, bem como o seu parceiro e/ou familiares.⁽⁹⁾ Essas discussões não seriam necessárias se os tratamentos disponíveis fossem totalmente seguros durante a gravidez. O FDA (*Food and Drug Administration*) classifica medicamentos em relação à segurança durante a gravidez com base em estudos *in vitro* e em animais. Os agentes da classe A são os mais seguros, e os classe D não devem ser usados durante a gravidez. Entre os fármacos para a hepatite B disponíveis atualmente no Brasil, o tenofovir é considerado classe B, ou seja,

não existem dados de estudos em animais ou estudos *in vitro* que sugerem teratogenicidade. Outros, incluindo interferon, entecavir e lamivudina, são considerados classe C, ou seja, os dados disponíveis sugerem possíveis riscos para o feto. Entretanto, alguns dados de vida real em humanos sobre a segurança desses medicamentos foram retirados de inúmeros relatos de gravidez em mulheres coinfectadas com os vírus B e HIV. No *Antiretroviral Pregnancy Registry*, a segurança foi estabelecida, incluindo o primeiro trimestre da gestação, para lamivudina e tenofovir, que são comumente usados no tratamento do HIV.⁽⁷⁾ Há também estudos clínicos de terapia antiviral específica para prevenir a transmissão perinatal, e esses estudos fornecem dados de segurança para a lamivudina, embora esses medicamentos sejam utilizados principalmente no terceiro trimestre. A incidência de má-formações congênitas é semelhante entre populações tratadas e grupos controle, que vai de 2,4% a 3,2%, não superior à taxa global de má-formações congênitas em uma população geral de 2,7%. Existem bem poucos dados sobre antivirais que são usados apenas para a hepatite B, como entecavir (grau de evidência B).

HEPATITE C

Epidemiologia

No Brasil, 1,38% da população tem anti-HCV positivo, e aproximadamente 70% desses têm infecção ativa (HCV RNA detectado).⁽¹⁰⁾

Período de incubação

14 a 180 dias.

Sinais e sintomas

Desde assintomáticos a inespecíficos e podem raramente incluir náuseas, vômitos, diarreia, colúria, icterícia, febre, dor de cabeça, perda de peso e dor abdominal. Não evolui para a forma fulminante, mas quase sempre evolui para a cronicidade (55% a 85%).

Hepatite C na gravidez

Guidelines internacionais sugerem que algumas gestantes com fatores de risco sejam testadas para o VHC durante o parto, sejam elas: gestantes com história transfusional de sangue ou derivados, usuárias de drogas intravenosas, envolvidas em programas de hemodiálise, coinfectadas com VHB ou HIV, portadores de *piercing* ou tatuagens, contactantes sexuais de portadores de VHC, VHB ou HIV, receptoras de transplante de órgãos, portadoras de enzimas hepáticas elevadas, ou participantes de programas de fertilização com doadores anônimos. É recomendável que todas as gestantes devam ser testadas com o anticorpo contra o VHC (anti-HCV).⁽¹¹⁾

Imunização

Infelizmente não foi desenvolvida ainda uma vacina contra o vírus C, como também não existe uma profilaxia pós-exposição disponível.

Profilaxia da transmissão materno-fetal

Não existe profilaxia específica. O diagnóstico de transmissão materno-infantil deve ser realizado com a pesquisa do anti-HCV após 15 a 18 meses de idade e com o HCV RNA positivo em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 3 meses.^(12,13) Estudos de prevalência mostram uma chance entre 1,7% e 4% de transmissão materno-infantil para a mãe anti-HCV positiva e de 4,4% a 10% para a mãe HCV RNA positiva. Essa chance aumenta muito com a carga viral materna elevada, o que ocorre na mãe coinfectada com o HIV, em que geralmente a carga viral do VHC é em torno de 10 vezes superior e a transmissão pode chegar a 25%. O momento exato em que ocorre a transmissão não está muito claro, mas acredita-se que seja no parto e, mais raramente, de forma intrauterina. Presença de HCV RNA no soro de algumas crianças, no momento do parto, sugere essa última possibilidade. Microtransfusões de mãe para feto durante as contrações ou infecção, após ruptura de membranas, são algumas das possibilidades para o risco de transmissão intrauterina.^(13,14) O genótipo do VHC, parto prévio de uma criança infectada pelo VHC, prematuridade, tipo de parto (normal ou cesárea) ou aleitamento materno são fatores não associados com o risco aumentado de transmissão materno-infantil.^(13,14)

Amamentação

Não é contraindicada. Os cuidados com o aleitamento na mulher mono infectada pelo VHC são os mesmos descritos para o VHB em caso de fissuras ou sangramento de mamilo.⁽¹⁴⁾

Tratamento

O tratamento da infecção crônica pelo vírus C evoluiu muito nos últimos 5 anos e, hoje, conta-se com antivirais de ação direta com índices de cura superiores a 90%. No Brasil, esse tratamento é fornecido pelo SUS de acordo com um protocolo clínico (PCDT) do Ministério da Saúde. O tratamento antiviral está contraindicado na gravidez pela ausência de estudos com os novos antivirais, além da teratogenicidade da ribavirina, e a gravidez deve ser desaconselhada até 6 meses após o término do tratamento antiviral para o VHC (PCDT) (grau de evidência A).⁽¹⁵⁾

HEPATITE E

Epidemiologia

A infecção pelo vírus da hepatite E (VHE) é uma doença de distribuição mundial, embora ainda continue sendo subdiagnosticada especialmente devido à baixa suspei-

ção clínica pelos profissionais de saúde e também pela baixa sensibilidade da maioria dos testes utilizados.⁽¹⁶⁾ O VHE é responsável por mais de 50% dos casos de hepatite aguda viral nos países onde ele é endêmico.⁽¹⁷⁾ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o VHE causa aproximadamente 20 milhões de infecções e 70 mil mortes por ano.⁽¹⁷⁾ Em países em desenvolvimento com pobres condições sanitárias, a doença é transmitida através da água contaminada e está associada a grandes surtos epidêmicos, desse modo afetando centenas a milhares de pessoas. O VHE, normalmente, causa doença aguda e autolimitada, muito semelhante às outras hepatites virais como a hepatite A ou B, com aproximadamente 0,2% a 0,1% de mortalidade na população geral.⁽¹⁷⁾

Período de incubação

14 a 45 dias.

Sinais e sintomas

A infecção pelo vírus da hepatite E resulta em hepatite aguda e autolimitada, que dura algumas semanas. Nesse período, o paciente desenvolve sintomas de hepatite, com febre e náuseas seguidas por dor abdominal, vômitos, anorexia, mal-estar e hepatomegalia. Icterícia ocorre em cerca de 40% dos pacientes.

Hepatite E na gravidez

Em áreas endêmicas, o VHE é a mais comum causa de hepatite na gravidez. Comumente, a infecção pelo VHE é transmitida da mãe para a criança pela via intrauterina e rotas perinatais, trazendo maior mortalidade para o feto ou neonato.⁽¹⁸⁾ A mortalidade devida à forma grave da injúria hepática na gestação dá-se unicamente quando a infecção pelo VHE pertence aos genótipos 1 e 2, não tendo sido observada ainda com os genótipos 3 e 4. No entanto, em alguns países em desenvolvimento, parece não haver mortalidade excessiva nas gestantes com o VHE, como, por exemplo, no Egito, onde o VHE apresenta-se com curso benigno, embora seja causada pelo genótipo 1.⁽¹⁶⁾ Uma das possíveis explicações poderia ser devido ao fato de essas populações apresentarem maior exposição ao VHE precocemente ainda na infância, resultando, assim, numa doença atenuada nos casos de reexposição.⁽¹⁶⁾ No entanto, o curso do VHE durante a gravidez pode variar de casos autolimitados até casos fulminantes, resultando em insuficiência hepática aguda grave, com mortalidade acima de 30%, ruptura das membranas, abortos espontâneos e fetos natimortos, especialmente por se tratar de uma doença de transmissão vertical.^(16,17) Outras gestantes podem padecer de hemorragias ou até mesmo eclâmpsia.⁽¹⁶⁾ O VHE pode ser responsável por 2.400 a 3.000 casos de natimortos por ano, com muitas mortes fetais relacionadas à mortalidade materna antenatal. Dessa forma, ainda não está

claro se o aumento desse número de nascidos mortos é atribuído à transmissão vertical da infecção ou se ao resultado de complicações maternas causadas pelo VHE.⁽¹⁸⁾ Provavelmente, parte dessa explicação deve estar relacionada à interação de complexos fatores hormonais e imunológicos relacionados tanto ao hospedeiro quanto ao vírus. Importantes fatores contribuintes incluem a alta carga viral, a desregulação da via de sinalização dos receptores da progesterona, além das outras mudanças hormonais ocorridas durante a gravidez.⁽¹⁹⁾ A gravidez é caracterizada por ser um estado de tolerância imune entre a mãe e o feto. A atividade das células T está reduzida, havendo redução na produção de citocinas, especialmente resposta Th2, nas primeiras 20 semanas, além de também ocorrerem mudanças imunológicas na regulação dos antígenos placentários.⁽¹⁶⁾ Parece que nas gestantes com insuficiência hepática aguda induzida pelo VHE ocorre uma função defeituosa dos monócitos e macrófagos, além de reduzida expressão dos receptores *toll-like* 3 e *toll-like* 7 e ao mesmo tempo redução da expressão dos receptores sinalizadores adjuvantes.⁽¹⁹⁾ Isso sugere que uma resposta imune inadequada possa contribuir com o desenvolvimento de uma forma mais severa de doença hepática aguda nas gestantes infectadas pelo VHE. As mudanças na resposta imunológica materna são direcionadas, em parte, pela mudança no perfil hormonal que ocorre na gestação, especialmente associada com o desenvolvimento de altos níveis de progesterona, estrogênio e β -HCG, mutação na MTHFR (*methylentetrahydrofolate reductase*),⁽¹⁹⁾ além dos hormônios esteroides que podem promover maior replicação viral, além da supressão dos níveis de células CD4. As gestantes com insuficiência hepática aguda induzida pelo VHE apresentam níveis reduzidos de contagem de células CD4 e CD8.⁽³⁾ As gestantes com insuficiência hepática aguda pelo VHE, também, têm demonstrado maiores níveis de estrogênio, progesterona e β -HCG quando comparadas com gestantes controle saudáveis, sem VHE.

Imunização

Duas vacinas contra o VHE foram desenvolvidas e parecem ser seguras, além de altamente imunogênicas. Uma delas foi bem-tolerada e altamente imunogênica com 100% de seroconversão e com eficácia de proteção contra a infecção pelo VHE em 95,5% (85,6% a 98,6%). A segunda, em um estudo de fase III no sudeste da China, teve mais de 100 mil participantes, que foram randomizados e receberam a administração de três doses (30 μ g/cada) da vacina VHE 239, em 0,1 e 6 meses, tendo esta mostrado eficácia protetiva de 94% a 100% durante 13 meses de seguimento. Essa vacina foi licenciada para uso em pessoas na República da China, porém ainda não foi licenciada para uso em humanos em outros países, possivelmente, devido a não comprovação de sua eficácia em proteção contra o genótipo 3, conquanto tenha sido efetiva contra os genótipos 1 e 4 do VHE.⁽¹⁹⁾

Amamentação

Não há dados confiáveis até o momento sobre se o VHE pode ser transmitido através da amamentação, como também não há dados sobre a influência da infecção assintomática sobre a gestação.⁽¹⁸⁾

Tratamento

Relatos de casos isolados têm demonstrado que o tratamento com ribavirina ou interferon- α pode resultar na erradicação viral do HEV. Dessa forma, o tratamento estaria contraindicado na gravidez.⁽¹⁹⁾

REFERÊNCIAS

- Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012;86(11):1027-34.
- Mohsen W, Levy MT. Hepatitis A to E: what's new? *Intern Med J*. 2016;2:380-9.
- Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1129-34.
- Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med*. 2012;7(4):313-5.
- Sur DK, Wallis DH, O'Connell TX. Vaccinations in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003;68(2):299-304.
- Pessoa MG, Mazo DF. Tratamiento de la hepatitis crónica B con HBeAg positivo o negativo. In: Cohen H, Garangou EC, editors. *Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología y Hepatología*. Amsterdam: Elsevier; 2016. cap. 3.
- Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust*. 2009;190(9):489-92.
- Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*. 2009;16(2):94-103.
- Ferreira PR, Brandão-Mello CE, Estes C, Gonçalves Júnior FL, Coelho HS, Razavi H, et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(4):363-8.
- Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(10):666-72.
- Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2007;14(11):797-805.
- Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2009;81(5):836-43.
- Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):109-13.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol*. 2014;27(1):116-38.
- Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol*. 2017.
- Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med*. 2014;6:45-59.
- Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):126-41.
- Souza AJ, Moraes AC, Pessoa MG. Hepatite E. In: Pinho JR, Ribeiro Jr U. *Genômica e marcadores moleculares em gastroenterologia e hepatologia*. São Paulo: Sarvier; 2017.