



Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento Hepatite B da Sociedade Brasileira de Hepatologia e Sociedade Brasileira de Infectologia

INDICAÇÕES DE RASTREAMENTO DIAGNÓSTICO

A hepatite crônica B é um problema de saúde relevante, que pode evoluir para cirrose e complicações como o carcinoma hepatocelular e que tem tratamento antiviral disponível, curativo na quase totalidade dos casos.

Existe teste sorológico seguro, validado e disponível para rastreamento da infecção. O benefício do rastreamento é maior do que os danos físicos ou psicológicos e tem baixo custo. Além disso, existe a possibilidade de se planejar e monitorar, continuamente, os programas de rastreamento para hepatite B. Em suma, a hepatite B preenche os princípios de rastreamento estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

O rastreamento para infecção pelo HBV durante a gravidez identifica mulheres cujas crianças estão sob risco de transmissão perinatal, situação em que há maior chance de se evoluir para a cronicidade. Outra obrigatoriedade de rastreamento ocorre na doação de sangue, pelo alto risco de transmissão a pacientes com necessidade de hemoterapia. Portanto, as estratégias de triagem existentes no pré-natal e em bancos de sangue devem ser fortalecidas.

Deve ser prioridade o rastreamento em populações de alto risco, a saber: 1) Pessoas com doença hepática ou com elevação de aminotransferases; 2) Membros da família, contatos domiciliares, bebês e parceiros sexuais de uma pessoa infectada com HBV; 3) Pessoas que necessitam de quimioterapia contra câncer ou tratamento imunossupressor; 4) Usuários de drogas injetáveis (UDI) ou outras drogas/álcool; 5) Pessoas que recebem injeções inseguras (seringas ou agulhas potencialmente contaminadas); 6) Homens que fazem sexo com homens (HSH) ou gays, com múltiplos parceiros sexuais sem uso de preservativo, com infecções sexualmente transmissíveis (IST), trabalhadores(as) do sexo, pessoas transgênero, pessoas em relacionamento sexual com sorodiferente; 7) Internos de instituições correcionais ou pessoas privadas de liberdade; 8) Pacientes em diálise; 9) Indivíduos infectados por HCV ou HIV; 10) Mulheres grávidas (de preferência durante o primeiro trimestre, para vacinar mães



suscetíveis) e crianças nascidas de mães com HBsAg reagente; 11) Profissionais de saúde ou profissionais que podem ser expostos a material biológico contaminado; 12) Doadores de sangue ou órgãos/tecidos; 13) Pessoas nascidas em regiões com alta ou intermediária endemicidade do HBV (prevalência de HBsAg > 2%); 14) Residentes e funcionários de instalações para pessoas com deficiência de desenvolvimento; 15) Viajantes para países ou locais com prevalência intermediária ou alta de infecção por HBV 16) Pessoas em situação de rua e 17) Pessoas com diabetes não vacinadas.

Salienta-se que os indivíduos considerados suscetíveis após o rastreamento de hepatite B devem ser encaminhados para imunização.

Diretrizes internacionais divergem sobre quais os testes devem ser utilizados para o rastreamento da hepatite B. A maioria das guias recomendam sorologia por meio da pesquisa do HBsAg e anti-HBs. Alternativamente, o anti-HBc total pode ser utilizado no rastreamento, desde que aqueles que forem positivos sejam testados posteriormente para HBsAg e anti-HBs, para diferenciar infecção atual da exposição passada ao HBV. Devido ao risco de reativação, o rastreamento com anti-HBc total é recomendado em algumas situações como co-infecção pelo HIV, aqueles que farão tratamento antiviral para o HCV, tratamento quimioterápico oncológico ou terapia imunossupressora, diálise renal ou doação de sangue ou órgãos/tecidos.

Em cerca de 10 a 15% dos casos dos casos com sorologia positiva, o achado é de anti-HBc isolado. É a situação na qual o anti-HBc total é reagente e não são reagentes o HBsAg e anti-HBs. A maioria dos indivíduos positivos para o anti-HBc total isolado não apresenta HBV DNA detectável. Em geral estes pacientes não são transmissores do HBV por contato sexual ou contato próximo. Testes adicionais como o anti-HBc IgM, anti-HBe (presente em 30% dos pacientes) e HBV DNA auxiliam a detectar infecção passada ou presente. HBV DNA positivo documenta infectividade (hepatite B oculta). Devem ser considerados potencialmente transmissores e estes indivíduos não devem ser doadores de sangue. Em alguns casos, o seguimento seriado e a negatificação do anti-HBc total pode sugerir um resultado falso-positivo.

Pacientes com anti-HBc total isolado e alteração de enzimas hepáticas, em usuários de drogas endovenosas ou em hemodiálise são possíveis portadores de hepatite B oculta e devem ser investigados.



Outra estratégia é oferecer uma dose de vacina, após a qual alguns pacientes podem apresentar uma resposta anamnésica, com níveis elevados de anti-HBs, indicando imunidade prévia. Pacientes co-infectados com o HIV e anti-HBc isolado devem receber vacinação contra o HBV, idealmente, quando a contagem de CD4 for maior que 200/mm³.

RECOMENDAÇÕES

- 1 O rastreamento para hepatite B deve ser realizado em todas as gestantes, nos doadores de sangue e em pacientes com algum fator de risco identificado **(grau de evidência II-1 e recomendação 1)**
- 2 O rastreamento deve ser feito com HBsAg e anti-HBs. Em pessoas vivendo com HIV e em pacientes que serão submetidos à imunossupressão deve ser feita também a pesquisa de anti-HBc total. Pacientes soronegativos devem ser encaminhados para vacinação. **(graus de evidência II-1 e recomendação 1)**
- 3 Em pacientes com sorologia de anti-HBc isolado a infecção oculta pelo HBV deve ser considerada caso a caso. **(grau de evidência II-2 e recomendação 1)**

Referências bibliográficas:

- 1 Asian Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10:1-98.
- 2 EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
- 3 Terrault NA et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatol* 2018; 67: 1560- 99.
- 4 Robotin MC & George J. Community-based hepatitis B screening: what works? *Hepatol Int* 2014; 8: 478-492
- 5 Wang Q et al. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:123-34.
- 6 Joller-Jamelka HI et al. *J Hepatol* 1994;21: 299-272



VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B

No Brasil, a vacina contra hepatite B foi introduzida no Calendário Nacional de Vacinação desde os anos 90, sendo indicada para todas as crianças no primeiro ano de vida. Em 2016, teve sua cobertura ampliada, sendo oferecida gratuitamente para todos, independentemente da faixa etária.

Em pessoas saudáveis a vacinação contra hepatite B, em dose padrão (20 µg) aos 0,1 e 6 meses, fornece uma resposta soro protetora (anti HBs > 10 mUI/ml) em mais de 90% dos adultos e 95% dos lactentes e crianças.

Esquemas e doses modificados, incluindo o dobro da dose antigênica padrão ou administração de doses adicionais, podem aumentar as taxas de resposta. No entanto, dados destes esquemas de vacinação alternativos são limitados.

Dentre pacientes submetidos a hemodiálise ou com doença renal crônica, por exemplo, a proporção mediana de proteção foi 60.1% para aqueles com *diabetes mellitus*, comparados com 75.1% para aqueles sem *diabetes mellitus*. Para vacinação contra hepatite B em pacientes adultos em hemodiálise recomenda-se dose elevada (40 µg) de Recombivax HB®, administrada nos meses 0, 1, 6 ou dose elevada (40 µg) de Engerix-B® administrada nos meses 0, 1, 2 e 6.

Esquemas alternativos de vacinação (exemplo, 0, 1 e 4 meses ou 0, 2 e 4 meses) tem demonstrado suscitar dose-específicas e taxas finais de soroproteção similares àquelas obtidas no esquema 0, 1 e 6 meses. Aumento no intervalo entre as primeiras duas doses têm pouco efeito na imunogenicidade ou na concentração final de anticorpos. A terceira dose confere o máximo nível de soroproteção e proporciona proteção por longos períodos. Intervalos mais longos entre as duas últimas doses (exemplo, 11 meses) resulta em níveis finais de anticorpos mais elevados, mas pode aumentar o risco de aquisição da infecção pelo HBV em pessoas que tenham uma resposta retardada a vacinação. Títulos médios geométricos mais elevados estão associados a persistência mais prolongada de anti-HBs mensurável. A vacina Twinrix® pode ser administrada antes de viagens ou antes de qualquer outra exposição



potencial em um esquema acelerado, nos dias 0, 7 e 21–30, seguido por uma dose obrigatória aos 12 meses.

Recentemente, nos Estados Unidos da América, foi aprovada para uso clínico a vacina HepB-CpG (Heplisav-B®), que utiliza um novo adjuvante. Está indicada para pessoas com mais de 18 anos de idade, em duas doses (0 e 1 mês), sem outras restrições.

A diretriz do ministério da Saúde orienta a utilização de esquema alternativo (dose elevada de 40 µg, 0, 1, 2, 6 a 12 meses) em transplantados de órgãos sólidos e pacientes com neoplasias e/ou que necessitem quimioterapia, radioterapia, corticoterapia e com outras imunodeficiências. Para doença renal crônica pré-diálise ou em diálise (dose elevada de 40 µg, 0, 1, 2, 6 meses).

Testagem sorológica rotineira para a detecção de imunidade contra hepatite B não é necessária após a vacinação rotineira em bebês, crianças ou adultos, devido à alta eficácia da vacina. No entanto, a testagem para a avaliação do HBsAg e de níveis protetores de anti-HBs, após vacinação, é recomendada para situações onde esta informação será importante para a conduta clínica subsequente (revacinação ou outra forma de proteção contra hepatite B, como globulina hiperimune), a saber:

- Bebês nascidos de mães com HBsAg reagente ou cujas mães não tenham estado sorológico conhecido.
- Trabalhadores da área de saúde e da segurança pública sob risco de exposição a sangue e fluidos corpóreos.
- Pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal, pessoas vivendo com HIV e outros imunocomprometidos (exemplo, receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas ou pessoas recebendo quimioterapia), para determinar a necessidade de revacinação e o tipo de testagem no seguimento.
- Parcerias sexuais sorodiferentes para HBsAg
- Homens que fazem sexo com homens/gays, trabalhadores (as) do sexo, pessoas transsexuais, pessoas com infecções sexualmente transmissíveis, pessoas com exposição sexual desprotegida de risco.
- Dependentes químicos.
- Pessoas privadas de liberdade.
- Contactantes domiciliares com hepatite B crônica.



-- Hepatopatas crônicos.

Conforme a diretriz do Ministério da Saúde, os indivíduos pertencentes a grupos de risco, vacinados, que não responderem com nível adequado de anticorpos, devem ser revacinados com mais três doses de vacina. Aqueles que permanecerem anti-HBs negativos, após dois esquemas completos de três doses, devem ser considerados não respondedores e suscetíveis, em caso de exposição. Nesse caso, recomenda-se o uso de imunoglobulina hiperimune.

Há várias outras condutas possíveis, descritas na literatura, para não respondedores à vacina contra hepatite B, mas suas evidências científicas são controversas:

- Revacinação ou aumento da dose vacinal
- Vacinação intradérmica
- Novos adjuvantes (exemplo, Heplisav-B®)
- Imunogenicidade aumentada (exemplo, Proteína PreS1 e PreS2)
- Suplementação terapêutica (exemplo, GM-CSF, levamisole, praziquantel)

RECOMENDAÇÕES

- 1.** A vacinação contra hepatite B faz parte do calendário nacional de imunizações para todas as crianças, ao nascer e está disponível para todas as pessoas, independentemente da faixa etária. **(grau de evidência I, recomendação 1).**
- 2.** Esquemas alternativos de vacinação, com maior número de doses ou dose elevada) estão indicados para hemodialisados, transplantados de órgãos sólidos e pacientes com neoplasias e/ou que necessitem quimioterapia, radioterapia, corticoterapia e com outras imunodeficiências. **(grau de evidência II-1, recomendação 1)**
- 3.** Testagem para anti-HBs pós vacinação não está indicada para todas as pessoas; apenas é recomendada para grupos de pacientes com indicação de revacinação. A revacinação deve ser feita com mais 3 doses de vacina. **(grau de evidência II-2, recomendação 1)**



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967



Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 160 p.: il.
2. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, Ganesapandian M, Xavier AS, Selvarajan S. Hepatitis B vaccine and immunoglobulin: Key concepts. *J Clin Transl Hepatol* 2019;7(2):165–171.
3. Van Den Ende Ca, Marano Cb, Van Ahee Aa The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience *EXPERT REVIEW OF VACCINES*, 2017 VOL. 16, NO. 8, 811–832
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44–100.
5. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease: improved immunogenicity by adjuvants? A meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2012; 30: 2295–300.
6. Hadler SC, de Monzon MA, Lugo DR, Perez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* 1989; 7: 106– 10.
7. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989; 160: 766–9.
8. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67(1): 1-31.
9. Tara Vinyette Saco, Alexandra T. Strauss, Dennis K. Ledford, Hepatitis B vaccine non-responders: possible mechanisms and solutions, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* (2018).



TESTES LABORATORIAIS NÃO ROTINEIROS PARA HEPATITE B: HBsAG QUANTITATIVO, GENOTIPAGEM, RESISTÊNCIA AOS ANTIVIRAIS

A quantificação do HBsAg tornou-se uma ferramenta amplamente utilizada em diversos países para a compreensão da história natural da doença, como também para algumas decisões terapêuticas.

Embora seja um marcador sérico, o HBsAg acaba sendo resultado das sequências integradas do DNA Viral no tecido hepático, como também do CCC DNA. Assim, ele não é um marcador isoladamente sérico, todavia é a melhor opção que temos para quantificar o CCC DNA e avaliar a possibilidade de cura funcional.

De uma forma geral, no paciente HBeAg positivo a quantificação do HBsAg nos permite melhores definições em caso de dúvida entre a infecção e a hepatite, uma vez que o título do HBsAg quantitativo é menor na segunda situação. Já no paciente com HBeAg negativo, pode nos ajudar em alguns casos difíceis na definição entre a infecção inativa (portador inativo) e a hepatite crônica (reativação). O seguimento do HBsAg quantitativo, em pacientes cirróticos com HBVDNA baixo, também expressa maior preocupação acerca do carcinoma hepatocelular, nos pacientes com elevado título desse marcador.

Na terapêutica antiviral com Interferon, o HBsAg é praticamente mandatório como regra de parada em pacientes HBeAg positivos. Neste caso, pacientes com genótipo D, sem qualquer redução ou com pouca redução do HBsAg quantitativo devem descontinuar o tratamento, enquanto pacientes com genótipo A precisam reduzir o HBsAg quantitativo acima de 1 log₁₀ para manterem o tratamento.

No paciente HBeAg negativo, a função do HBsAg quantitativo é menos evidente. A literatura mostra que o HBsAg quantitativo pode nos ajudar a prever pacientes que perderão HBsAg, quando os seus títulos forem muito baixos com tratamento com Peg-Interferon, contudo no tratamento com Peg-Interferon neste grupo de pacientes não é uma indicação habitual. O HBsAg rapidamente reduzido após uso de análogos de nucleosídeos, prediz chance de eliminação do HBsAg.

Ademais, o HBsAg quantitativo tem dependência genotípica e seu uso foi validado para o genótipo A, B, C e D, todavia não foi definido no genótipo F, um dos mais prevalentes no Brasil, sobretudo nas regiões hiperendêmicas. Já o genótipo A



brasileiro, tem larga predominância do A africano, para o qual também não houve validação.

A utilidade da genotipagem do vírus da hepatite B é bem menos evidente do na hepatite C. Em que pese o genótipo do vírus da hepatite B ter implicações na história natural da doença e na chance de resposta ao tratamento com interferon, esta ferramenta pouco importa no tratamento com nucleotídeo ou nucleosídeo análogo. Ademais, há um grande volume de informações baseadas em subtipos e estes, por sua vez, têm uma distribuição geográfica não observada no Brasil.

De qualquer maneira, parece claro que para pacientes HBeAg positivo, genótipo A e B, o interferon pode ser uma excelente opção, enquanto no genótipo C e D é uma opção de menor eficácia. Particularmente, no genótipo F, comum no Brasil, há controvérsias acerca da maior resposta terapêutica com seroconversão HBeAg para anti-HBe em pacientes tratados com interferons.

Quanto à pesquisa de resistência aos antivirais, este quesito requer avaliação em dois momentos. O primeiro deles se dá quanto à resistência primária, ou seja, pacientes que são infectados por *quasispecies* com mutação do gene da polimerase, sem exposição prévia a tratamento antiviral. Esta situação pode ocorrer por mutação aleatória do gene da polimerase, como também por transmissão de *quasispecies* resistentes, sobretudo após o longo período de uso da lamivudina. Assim, o Brasil pode ter um número maior de pacientes nessas condições, porque usou lamivudina como monoterapia por longo tempo no Sistema Único de Saúde, para tratamento da hepatite B.

Por outro lado, a importância da identificação do genótipo de resistência parece ser mais importante em pacientes que vão ser submetidos a tratamento com análogos de nucleosídeos, sobretudo para definir entre tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) e entecavir (ETV).

Como não há resistência ao TDF e ao TAF, a indicação se tornaria ainda maior para pacientes que deverão usar ETV. Neste caso, há importância para o Brasil, enquanto não tivermos o TAF, uma vez que a opção pelo ETV se deve ao maior risco de



doença renal e óssea com o TDF. Todavia quando o TAF for disponível este questionamento perderá importância.

Existem poucos estudos que tenham avaliados populações de pacientes virgens de tratamento, com resistência primária. Todavia, os números variam bastante de acordo com a região. Em algumas regiões da China e da Coreia, a prevalência de resistência primária ao entecavir, por mutação no gene da polimerase pode chegar de 4% a 60%, a depender da endemicidade da área.

No Brasil, poucos estudos avaliaram essa questão, destacando-se o estudo de Pacheco e cols. publicado em 2018, com 189 pacientes, que mostrou 6% da prevalência em pacientes da Amazônia, a maioria infectados por genótipo A e F, enquanto no Nordeste do Brasil não foram encontrados casos de resistência primária.

Entre as mutações, aquelas que envolvem o gene da polimerase M204V e M204I são os mais associados com resistência ao entecavir e são aquelas que, aparentemente, são mais prevalentes em nosso meio.

RECOMENDAÇÕES

- 1.** O HBsAg quantitativo deve ser uma ferramenta disponível para pacientes HBeAg positivo em tratamento com interferon. São necessários estudos para avaliar a utilidade em pacientes com genótipo A1 e genótipo F **(grau de evidência I, recomendação 2)**.
- 2.** A indicação da genotipagem para o tratamento da hepatite B só se justifica para pacientes HBeAg positivo, com possibilidade de tratamento com interferon. Esta opção passa também pela disponibilidade do HBsAg quantitativo, uma vez que há interdependência na interpretação dos dois exames. **(grau de evidência II-1, recomendação 2)**
- 3.** A pesquisa de resistência aos antivirais não se justifica de forma rotineira para a definição de estratégia terapêutica, sobretudo no paciente que tem definido o uso de TDF. Quanto àqueles pacientes que não podem fazer uso do TDF, em áreas hiperendêmicas, pode-se considerar a investigação do gene da polimerase quando a opção terapêutica for o ETV. **(grau de evidência II-2, recomendação 2)**



Referências bibliográficas

1. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol.* 2017;66(2):398-411
2. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 ;31(3):249-255.
3. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S. Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clinical Laboratory.* 2005; 52(1-2):43-47.
4. Gomes-Gouvêa MS, Ferreira AC, Teixeira R, Andrade JR, Ferreira AS, Barros LM, et al. HBV carrying drug-resistance mutations in chronically infected treatment-naïve patients. *Antivir Ther.* 2015;20(4):387-95.
5. Pacheco SR, Dos Santos MIMA, Stocker A, Zarife MAS, Schinoni MI, Paraná R, Dos Reis MG, Silva LK. Genotyping of HBV and tracking of resistance mutations in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist.* 2017;10:201-207.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTIVIRAIS PARA HEPATITE B

Há alguns anos o entecavir (análogo nucleosídeo) e o tenofovir (análogo nucleotídeo) foram incorporados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério de Saúde para o tratamento da hepatite crônica pelo vírus B, por serem os dois fármacos com a menor incidência de mutações de resistência, ou seja, com a melhor barreira genética, quando comparados aos usados anteriormente em nosso país, como a lamivudina e o adefovir. Os critérios para utilização de um ou outro fármaco são diferentes e, normalmente, pacientes cirróticos e com comorbidades são candidatos a receber o entecavir em nosso País. Portanto, mesmo que avaliássemos todo o coorte de pacientes com vírus da hepatite B, tratados no Sistema único de



Saúde (SUS), não teríamos um grupo homogêneo de pacientes para comparar a eficácia e segurança das duas medicações.

Os estudos de registro, tanto do entecavir como do tenofovir, avaliaram a normalização de alanina aminotransferase (ALT), soroconversão do HBeAg (21% vs 21%) e negatificação do HBsAg, bem como a indetecção do HBV DNA (67% e 76%, no HBeAg+ e 90% e 93%, no HBeAg-) nas 48 e 96 semanas de tratamento. Nos dois estudos, os pacientes foram submetidos a biópsia hepática no basal, após um ano de tratamento e após 5 anos de tratamento. Na biópsia hepática do primeiro ano de tratamento, houve uma melhora significativa do grau de inflamação pelos critérios de Ishak, porém, pouca melhora do grau de fibrose hepática. Já na biópsia realizada entre o quinto e sexto ano de tratamento, além de apresentarem importante melhora nos parâmetros inflamatórios, os pacientes também apresentaram significativa melhora na fibrose, inclusive com relatos de pacientes que apresentaram cirrose na biópsia inicial, e evoluíram com regressão completa da fibrose após 5 anos.

Metanálise publicada em 2017 avaliou e comparou a eficácia e segurança entre o tenofovir e o entecavir no tratamento de pacientes com hepatite crônica e/ou cirrose secundária a vírus B. Os autores reportaram uma diferença significativa na normalização de ALT aos 3 e 6 meses em favor do tenofovir, mas não após 6 meses, bem como na taxa de indetecção do HBV DNA no terceiro mês de tratamento, mas não após este período. Nos pacientes com cirrose, não houve diferença entre os dois fármacos no controle da viremia ou na melhora da função hepática. Os pacientes tratados com tenofovir apresentaram maior alteração da taxa de filtração glomerular e índice de hipofosfatemia em relação aos que receberam entecavir.

Tenofovir alafenamide (TAF) é uma nova pró-droga do tenofovir, recentemente aprovada no Brasil, que reduz em 90% os níveis plasmáticos do tenofovir, quando comparado ao tenofovir disoproxil fumarato (TDF), resultando em menor perda de densidade mineral óssea e menor toxicidade renal. Estudo prospectivo aberto em 75 pacientes com hepatite crônica pelo vírus B, em uso de tenofovir 300 mg/d por pelo menos 12 meses, com HBV DNA indetectável, e foram trocados para TAF 25 mg/d e seguidos por 24 semanas. Após a troca, houve um decréscimo significativo nos índices de beta-2-microglobulina sobre creatinina urinária e de retinol-binding protein sobre creatinina urinária na semana 12 ($P < 0.01$ para ambos). Não houve alteração do valor



médio estimado de taxa de filtração glomerular, mas a reabsorção tubular de fosfato diminuiu na semana 24 ($P < 0.05$). Os autores concluíram que os pacientes em uso de TDF que foram trocados para TAF apresentaram melhora significativa na densidade mineral óssea e em alguns parâmetros de função tubular renal, já com 12 semanas de tratamento com TAF. Em comparação ao TDF, o TAF apresentou a mesma eficácia em relação à normalização de ALT e indetecção de HBV DNA em 2 estudos de registro.

RECOMENDAÇÕES

- 1 Peg-interferon, entecavir (ETV), tenofovir (TDF) e tenofovir-alafenamida (TAF) são as drogas aprovadas para tratamento da hepatite B. Os antivirais orais são igualmente efetivos nos pacientes com indicação de tratamento (**grau de evidência II-2, recomendação 1**).
- 1 Em pacientes com evidências ou maior risco de alterações renais ou ósseas, ETV e TAF são as drogas mais indicadas (**grau de evidência II-1, recomendação 1**).

Referências bibliográficas

- 1 Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, Poordad F, Halota W, Horsmans Y, Tsai N, Zhang H, Tenney DJ, Tamez R, Iloeje U. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):422-30.
- 2 Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinis KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468-75.
- 3 Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2017, 42: 168-175.



- 4 Henry L Y Chan, Scott Fung, Wai Kay Seto, Wan-Long Chuang, Chi-Yi Chen, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185–95.
- 5 Maria Buti, Edward Gane, Wai Kay Seto, Henry L Y Chan, Wan-Long Chuang, Tatjana Stepanova, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 196–206.
- 6 Viganò M, Loglio A, Labanca S, Zaltron S, Castelli F, Andreone P, Messina V, Ganga R, Coppola N, Marrone A, Russello M, Marzano A, Tucci A, Taliani G, Fasano M, Fagioli S, Villa E, Bronte F, Santantonio T, Brancaccio G, Occhipinti V, Facchetti F, Grossi G, Rumi M, Lampertico P. Effectiveness and safety of switching to entecavir hepatitis B patients developing kidney dysfunction during tenofovir. *Liver Int.* 2019;39(3):484-493.

HEPATITE AGUDA B

Estima-se que 240 milhões de indivíduos são portadores crônicos do vírus da hepatite B (HBV) no mundo, mas cerca de dois bilhões apresentam evidências sorológicas de infecção passada, significando que cerca de 90% eliminaram o vírus na fase de infecção aguda. A maioria dos casos é assintomática e menos de 40% apresentam a forma clássica icterica. Cerca de 1% pode se apresentar na forma fulminante com mortalidade elevada.

De modo geral, devido à vacinação universal, tem caído a incidência de hepatite aguda no mundo e no Brasil, especialmente na população mais jovem, observando-se maior frequência em indivíduos mais idosos, em que o estado imunológico pode modificar a história natural da infecção.

Como a maioria dos indivíduos adultos imunocompetentes eliminam o vírus espontaneamente, o tratamento medicamentoso não é indicado. Não há consenso se



os casos que se apresentam com sinais de gravidade podem se beneficiar com os antivirais recomendados para a infecção crônica, nem se o tratamento pode prevenir a evolução para infecção crônica em indivíduos com deficiências imunológicas. Também há questionamento se o uso de antivirais nas formas graves teria o efeito de, ao baixar a carga viral, reduzir a resposta imunológica do indivíduo, impedindo o clareamento do vírus.

Em relação ao tratamento da hepatite B aguda grave, apesar de haver estudos controlados e randomizados, incluindo os casos com diagnóstico de falência hepática aguda (fulminante), estes não foram capazes de mostrar superioridade na prevenção de mortalidade ou de evolução para o transplante hepático no grupo tratado. Além disso, os estudos foram realizados com número insuficiente de pacientes e amostras heterogêneas.

Além dos estudos controlados e randomizados, há muitas séries de casos, com controles históricos ou não, que mostram menor mortalidade e menores taxas de evolução para o transplante em indivíduos com diagnóstico de hepatite aguda grave (INR>1.5, BT>10 mg/dl) ou falência hepática aguda (fulminante) em pacientes tratados com antivirais (Lamivudina, Tenofovir ou Entecavir). Este efeito apresentou melhores resultados quando o tratamento foi iniciado precocemente. Indivíduos com doença prolongada (mais de 2 meses) também apresentaram benefícios com o tratamento medicamentoso.

Quanto à prevenção para infecção crônica através de tratamento antiviral na fase de hepatite aguda as dificuldades ainda são maiores. Poucos estudos foram identificados descrevendo que indivíduos com alguma deficiência imunológica apresentam maior chance de progressão para infecção crônica após uma infecção aguda pelo HBV, exceto por relatos de casos e pela prevalência maior da infecção crônica em alguns grupos específicos, como portadores do HIV, de doença renal crônica e idosos. Também não foram identificados estudos com tratamento medicamentoso prevenindo a evolução para cronicidade.

A maioria das guias internacionais (AASLD, EASL, Ásia-Pacífico) orientam o tratamento em casos específicos, levando em consideração a experiência descrita na literatura.



RECOMENDAÇÕES:

- 1 Tratar com análogos de nucleos(t)ídeos (Tenofovir, TAF ou Entecavir) indivíduos com diagnóstico de falência hepática aguda, pacientes com hepatite aguda grave (INR>1.5), ou que apresentem curso prolongado por mais de 2 meses. **(grau de evidência II-3; recomendação 1).**
- 2 Considerar tratar indivíduos com hepatite B aguda e algum grau de imunodeficiências, incluindo idosos. **(grau de evidência III, recomendação 2).**

Referências bibliográficas

- 1 Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int (2016) 10:1-98
- 2 EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B vírus Infection. Journal of Hepatology, 2017: 67:370-98
- 3 Terrault N, Lok AS, McMahon BJ. Update on Prevention, Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology, 2018:67:1560-99.
- 4 Pharmacological Interventions for Acute Hepatitis B. Chocrane Database of Systematic Reviews, 2017 (3). CD011645. doi: 10.1002/14651858.CD011645
- 5 Tillman HL et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat 2006 Apr;13(4):256-63
- 6 McKeating C et al. Progression from acute to chronic hepatitis B is more common in older adults. Ulster Med J 2018;87:177-80.

HEPATITE B E IMUNOSSUPRESSORES/IMUNOBIOLÓGICOS

Várias condições clínicas podem estar associadas à reativação da infecção pelo HBV. O risco depende da sorologia do paciente (HBsAg positivo ou HBsAg negativo/anti-HBc positivo) e do tipo de IMSS. Quanto às drogas imunossupressoras



ou imunobiológicos utilizados, são de maior risco os pacientes submetidos a quimioterapia (QT); imunossupressão (IMSS) para tratamento de tumores sólidos, transplante de órgãos sólidos e células-tronco; IMSS em doenças hematológicas (linfomas, leucemias); reumatológicas (AR; psoríase); gastrointestinais (Crohn e RCUI); terapia biológica com anticorpo monoclonal: anti-CD-20 (rituximab) e anti-CD 52 (ofatumumab); antraciclinas (doxorubicina/TACE); inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus); inibidores da tirosina-kinases (imatinib); terapias baseadas em citocinas (abatacept, mogamulizumab, natalizumab, e vedolizumab) e corticoide em dose alta por mais de 4 semanas.

A terapia antiviral preventiva inclui a terapia profilática (antes do aparecimento da viremia) e o tratamento preemptivo, após o aparecimento da viremia, ainda numa fase assintomática.

Pacientes com risco elevado (>10%) de reativação viral deverão iniciar profilaxia antiviral antes do início da IMSS ou QT.

Pacientes com risco moderado (1-10%) de reativação viral, poderão iniciar tratamento profilático ou, alternativamente, manter acompanhamento com cuidadosa monitorização do HBV-DNA, para identificação precoce do surgimento de viremia e início de terapia preemptiva.

Pacientes com risco baixo (<1%) de reativação viral não necessitam de terapia profilática (vide tabela de classificação de risco no final do texto).

Nos pacientes em uso de profilaxia antiviral, a avaliação da função hepática e dos níveis de HBV-DNA deverá ser realizada a cada 3-6 meses, durante o tratamento IMSS/QT.

Nos pacientes sem indicação a profilaxia antiviral, monitorar HBV-DNA e ALT a cada 1-3 meses, sendo recomendado que, nos pacientes com perfil sorológico HBsAg(-) /anti-HBc(+), a pesquisa do HBsAg também seja realizada, pois no caso de positividade do HBsAg, há indicação de iniciar terapia preemptiva.

O monitoramento com determinação de HBV-DNA deverá ser estendido por 12 meses, após o término do tratamento, devido à possibilidade de reativação tardia.

Quando a profilaxia antiviral estiver indicada, deverá ser iniciada pelo menos 1 semana antes ou simultaneamente ao tratamento IMSS. A profilaxia antiviral deverá ser



mantida após o término da IMSS, por pelo menos 6 meses ou 12 meses, no caso de terapia com anti-CD20.

Drogas com elevada barreira genética à resistência são as indicadas como primeira linha de tratamento na prevenção da reativação viral: entecavir (ETV), tenofovir (TDF) e tenofovir de alafenamida (TAF).

RECOMENDAÇÕES

- 1 Todos os pacientes candidatos à quimioterapia ou terapia imunossupressora deverão realizar sorologia para hepatite B (obrigatoriamente HBsAg e anti-HBc) **(grau de evidência I; recomendação 1)**.
- 2 A profilaxia da reativação deverá ser feita com base na estratificação de risco apresentada na tabela anexa. **(grau de evidência II-2; recomendação 1)**
- 3 A profilaxia deverá ser feita com entecavir, tenofovir ou tenofovir-alafenamida e mantida por 6 meses (12 meses no caso do rituximab) após a suspensão da imunossupressão ou imunobiológico. **(grau de evidência II-2; recomendação 1)**.

Referências bibliográficas

- 1 Terrault N, Lok AS, McMahon BJ et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, 67 (4): 1560-1647.
- 2 Min-Yue Zhang et al., Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget*, vol.7, No.21, 2016: 30642-58
- 3 Jessica Hwang, and Anna S.-F. Lok. Incidence of Hepatitis B Virus Reactivation and Hepatotoxicity in Patients Receiving Long-term Treatment With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2018;16:1964-1973.
- 4 Hwang J and Lok A. Management of patients with hepatitis B who require



immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(4): 209–219.

- 5 Rohit Loomba and T. Jake Liang. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive therapy and biological modifiers: current concepts, management strategies and future therapies. *Gastroenterology* 2017; 152:1297–1309
- 6 Grace Lai-Hung Wong et al. Impact of dose and duration of corticosteroid on the risk of hepatitis flare in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2019; 39(2): 271–279

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO PARA REATIVAÇÃO DO HBV

Nível do risco	HBsAg(+)	HBsAg(-) e anti-HBc(+)	Terapia antiviral
Alto	Quimioterapia; anti-CD20 e/ou anti-CD52; imunossuppressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossuppressores.	Quimioterapias para malignidade hematológica; anti-CD20 e/ou anti-CD52.	Profilaxia
Moderado	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossuppressoras sem esteroides.	Quimioterapia para tumores sólidos; imunossuppressores para transplante (células-tronco, órgão sólido); esteroides em combinação com outros imunossuppressores.	Profilaxia ou preemptiva
Baixo	Esteroides isolados por poucos dias.	Anti-TNF; manutenção isolada de esteroides em baixas doses; outras terapias imunossuppressoras sem esteroides.	Nenhuma profilaxia

Modificado com autorização de Jessica P. Hwang e Anna S. Lok

Risco moderado: HBsAg(+) com esteroide isolado dose <10 mg por mais de 4 semanas.

Risco moderado: anti-HBc(+) com dose de esteroide >10 mg por mais de 4 semanas.

Risco baixo: HBsAg(+) qualquer dose de esteroide por menos de 1 semana.

Risco baixo: anti-HBc(+) dose de esteroide <10 mg por mais de 4 semanas.



TRATAMENTO DA DOENÇA IMUNOATIVA

De acordo com os guidelines internacionais (AASLD, EASL e APASL) a decisão de tratamento deve ser baseada em características clínicas, como no caso das manifestações extra-hepáticas ou sinais de doença avançada, nos níveis de carga viral do HBV-DNA, nos níveis de ALT, no status do sistema “e” (HBeAg positivo ou HBeAg negativo) e, por fim, na intensidade do dano hepático (inflamação e/ou fibrose).

A indicação de tratamento aqui abordada baseia-se na identificação de doença imunoativa (exceção para hepatite aguda grave, reativação, manifestações extra-hepáticas, cirrose, imunotolerantes, transplante)

A caracterização de infecção imunoativa, HBeAg positivo ou negativo, baseia-se em níveis de carga viral elevados (HBV-DNA): 2.000 UI/mL - 20.000 UI/mL, níveis alterados de ALT: >1-2x LSN e grau de comprometimento histológico: A2/F2.

No acompanhamento dos pacientes com infecção crônica pelo HBV, muitas vezes as situações de indicação de tratamento não são claramente identificadas, sendo necessário, nestes casos, caracterização adicional ou maior tempo de acompanhamento para que se estabeleça o melhor momento de iniciar a terapia, que no caso do HBV é quase sempre prolongada, ou por toda a vida.

Assim, é importante que se estabeleça quais as situações em que NÃO se deve indicar o tratamento, nas quais a indicação é CLARA e aquelas situações cinzentas, que carecem de maior esclarecimento.

O tratamento não está indicado, na maior parte das vezes, para os pacientes imunotolerantes (com infecção crônica HBeAg positivo) e para os portadores inativos (infecção crônica HBeAg negativo). Por outro lado, está claramente indicado para pacientes na fase de clareamento imune (hepatite crônica HBeAg positivo) e na hepatite crônica HBeAg negativo, caracterizada por ALT elevada (acima do LSN) e carga viral > 2000-20.000 UI/mL.

Porém há situações cinzentas, que precisam ser mais bem avaliadas antes de indicar o tratamento. Estão incluídos nesta categoria os imunotolerantes com pequenas elevações de ALT, que podem ser decorrentes de outras causas, nos quais a avaliação deve ser repetida a cada 3-6 meses antes de qualquer conduta e eventualmente a biópsia pode estar indicada para melhor esclarecimento. Também



estão nesta categoria os pacientes HBeAg negativo nos quais o HBV DNA é > 2.000 ou 20.000 UI/mL mas a ALT é $< \text{LSN}$. Nestes casos é necessário esclarecimento adicional, que com biópsia hepática (se $\geq \text{A2F2}$ tratar) ou elastografia (se $> 9\text{kPa}$ tratar). Também é cinzenta a situação em que o HBV DNA é pouco elevado (< 2.000 UI/mL) mas a ALT é $> \text{LSN}$. Nestes casos é possível que seja outra a causa de elevação da ALT. Recomenda-se o esclarecimento com indicação de biópsia hepática.

Nos pacientes HBeAg positivo com indicação de tratamento pode-se optar pelo interferon peguilado, mais efetivo nos portadores de genótipo A e com maiores níveis de ALT. Em todos os pacientes HBeAg negativo a melhor opção são os análogos nucleot(s)ídeos. Em pacientes com maior risco de doença renal ou óssea as melhores opções são o entecavir e o tenofovir alafenamida.

Nos pacientes HBeAg+ o tratamento deve ser mantido até a soroconversão para anti-HBe. Consolidar esta resposta por pelo menos 1 a 2 anos, quando então o tratamento pode ser suspenso. O paciente deve ser monitorado a cada 6 meses para avaliar eventual recaída.

Nos pacientes HBeAg negativo manter o tratamento até negativação do HBsAg (+anti-HBs) e monitorar recaída após a suspensão. Em cirróticos o tratamento não deve ser suspenso.



RECOMENDAÇÕES

- 1 A indicação de tratamento da hepatite B só deve ser feita após período de 6-12 meses de monitorização de níveis de ALT e carga viral. **(grau de evidência II-2, recomendação 1).**
- 2 O tratamento da hepatite B está recomendado para todos os pacientes com evidências de doença imunoativa HBeAg positivo ou negativo **(grau de evidência I, recomendação 1).**
- 3 Doença imunoativa é caracterizada por ALT>LSN, HBV-DNA> 2.000-20.000 UI/mL e evidência de doença histologicamente significativa (A2/F2 na biópsia hepática ou EHT>9 kPa) **(grau de evidência II-2, recomendação 1).**
- 4 Situações com características menos evidentes de doença imunoativa devem ser esclarecidas antes da indicação do tratamento: HBV-DNA< 2.000 UI/mL e ALT elevada, HBV-DNA>2.000-20.000 e ALT≤LSN. Nestes casos é recomendável a realização de biópsia hepática ou teste não invasivo para detecção de fibrose significativa **(grau de evidência II-3, recomendação 1).**
- 5 PEG-IFN, entecavir e tenofovir são drogas indicadas para tratamento da hepatite B. PEG-IFN é indicado por 48 semanas para pacientes HBeAg positivo, preferencialmente com genótipo A. Entecavir não deve ser indicado para pacientes com resistência previa à lamivudina **(grau de evidência II-1, recomendação 1).**
- 6 Entecavir e tenofovir alafenamida são Drogas preferenciais para pacientes com risco ou presença de doença renal ou óssea **(grau de evidência I, recomendação 1).**
- 7 A terapia com análogos nucleot(s)ídeos pode ser suspensa em pacientes HBeAg positivo com soroconversão para anti-HBe e consolidação desta resposta por 1 a 2 anos **(grau de evidência II-2, recomendação 2).**
- 8 Em pacientes HBeAg negativo a terapia pode ser suspensa após a negatificação do HBsAg e positividade do anti-HBs **(grau de evidência II-2, recomendação 1).**



Referências bibliográficas

- 1 Terrault N, Lok AS, McMahon BJ et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, 67 (4): 1560-1647.
- 2 Tong MJ, Pan CQ, Hann HW, Kowdley KV, Han SH, Min AD, Leduc TS. *Dig Dis Sci*. 2011;56(11) :3143-3162
- 3 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
- 4 European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.

TRATAMENTO DE PACIENTES CIRRÓTICOS

O principal objetivo da terapia antiviral em portadores do vírus da hepatite B (HBV) com doença hepática avançada (cirrose compensada ou descompensada) é suprimir a replicação viral, atingindo níveis persistentemente indetectáveis de HBV-DNA por método sensível baseado em PCR (resposta virológica mantida, RVM). A obtenção de RVM se associa a menor incidência de progressão da doença hepática e de carcinoma hepatocelular (CHC) e aumenta a sobrevida livre de transplante hepático. Entretanto, o risco de desenvolvimento de CHC não é nulo e o seu rastreamento periódico deve ser mantido indefinidamente, mesmo após longos períodos de RVM e a despeito de eventual melhora dos valores de testes não invasivos de fibrose hepática.

Existem poucas evidências disponíveis sobre o impacto da terapia antiviral na evolução de portadores de cirrose compensada que apresentam níveis de HBV-DNA sérico inferiores a 2.000 UI/mL. Entretanto, há evidências indiretas que sugerem risco aumentado de desenvolvimento de CHC em cirróticos com carga viral inferior a 2.000 UI/mL; além disso, efeito benéfico da terapia antiviral sobre o risco de CHC nestes pacientes foi também observado.



Em portadores de cirrose descompensada associada ao HBV, o uso de terapia antiviral com análogos nucleosídeos/nucleotídeos se associa a melhora da função hepática, aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de transplante hepático, além de reduzir o risco de CHC. Monoterapia com entecavir (na dose de 1 mg/dia) ou tenofovir disoproxil constitui o esquema terapêutico inicial recomendado. O tenofovir alafenamida ainda não foi estudado em pacientes com cirrose descompensada, mas seu uso pode ser considerado em casos selecionados onde os riscos do tenofovir disoproxil são considerados grandes e o entecavir não é uma opção. Tenofovir (disoproxil ou alafenamida) é a alternativa preferencial para pacientes previamente experimentados a análogos nucleosídeos. Entecavir ou tenofovir alafenamida são os agentes indicados em indivíduos com indícios ou sob risco de desenvolvimento de lesão renal e/ou doença óssea. Além da terapia antiviral contínua, todos os pacientes com cirrose descompensada devem ser avaliados periodicamente por uma equipe multidisciplinar envolvida em transplante hepático.

RECOMENDAÇÕES:

- ‡ Adultos com cirrose compensada associada ao HBV, com HBsAg reagente e HBV-DNA detectável, devem ser submetidos à terapia antiviral, por tempo indeterminado, independentemente do status HBeAg e dos níveis das aminotransferases (**grau de evidência I, recomendação 1**).
- ‡ Adultos com cirrose descompensada associada ao HBV e HBsAg reagente devem ser submetidos à terapia antiviral, por tempo indeterminado, independentemente do status HBeAg e dos níveis das aminotransferases e de HBV-DNA (**grau de evidência II-1, recomendação 1**).

Referências bibliográficas

- 1 Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.



- 2 Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348-356.
- 3 Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* 2015;62:694-701.
- 4 Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6665-6678.
- 5 Lee SK, Song MJ, Kim SH, Lee BS, Lee TH, Kang YW, Kim SB, et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2017;23:2396-2403.
- 6 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Jr., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
- 7 European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.

TRATAMENTO DE IMUNOTOLERANTES (INFECÇÃO CRÔNICA HBeAg POSITIVO)

A fase de infecção crônica HBeAg positivo, ou imunotolerância, é caracterizada pelo HBeAg positivo, carga viral elevada, em geral acima de 10^6 ou 10^7 UI/mL, alanina aminotransferase (ALT) dentro do limite superior do normal (LSN) e inflamação e fibrose mínimas ou ausentes à histopatologia. Esta definição em geral é uniforme entre os diferentes guias de recomendação da APASL, EASL e AASLD. Entretanto, o LSN para ALT varia nas diferentes diretrizes, sendo considerado 40 UI/L no consenso da APASL 2015 e da EASL 2017 (independente do sexo), e 35 UI/L e 25 UI/L na guia da AASLD 2018 para homens e mulheres respectivamente.

No paciente imunotolerante, o clareamento do HBeAg é pouco frequente, e o risco de progressão de fibrose em geral é baixo. Por outro lado, o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) pode ocorrer devido à alta replicação do HBV e alterações histopatológicas significativas podem ser observadas em pacientes



imunotolerante, especialmente com idade superior a 30-40 anos, sendo sugerida a avaliação da fibrose hepática por métodos não-invasivos ou biópsia hepática especialmente nesse grupo de pacientes.

As recomendações para acompanhamento e tratamento dos pacientes imunotolerantes não estão representadas uniformemente nas diretrizes internacionais. O consenso da APASL recomenda avaliar a fibrose de forma não-invasiva, monitorar a cada 3 meses, e indicar biópsia hepática se os testes não-invasivos sugerirem evidência de fibrose significativa, história familiar de CHC ou cirrose. Já a diretriz europeia sugere que o tratamento deva ser considerado em pacientes acima de 30 anos de idade, independente da histologia. Caso seja feita opção por não tratar, deve ser feito acompanhamento a cada 3 a 6 meses, avaliando risco de CHC, reativação, transmissão e manifestações extra-hepáticas. Por fim, o consenso da AASLD recomenda não tratar pacientes imunotolerantes, e testar ALT a cada 6 meses para monitorar uma potencial transição de fase. Imunotolerantes selecionados (com mais de 40 anos de idade, ALT normal e HBV-DNA elevada – acima de 1 milhão UI/mL) e histologia hepática demonstrando e/ou necroinflamação significativa devem ser tratados.

Os principais argumentos contrários ao tratamento dos imunotolerantes são as baixas taxas de soroconversão do HBeAg, o tempo indefinido para tratamento, menores taxas de supressão viral, possibilidade de resistência e ausência de evidências que sugiram que o tratamento modifique o curso clínico. Por outro lado, os principais argumentos a favor do tratamento são o temor de que a viremia elevada possa ser oncogênica, o fato de ser possível alcançar marcada supressão viral em quase todos os pacientes (mesmo que incompleta), e a eventual falha em reconhecer a transição para a fase imuno-ativa. Em uma busca sistemática na literatura (bases de dados Pubmed e Cochrane), de um total de 128 publicações inicialmente avaliadas, apenas 10 estudos avaliando tratamento deste perfil de pacientes foram encontrados. Destas publicações, cinco incluíram pacientes adultos, apenas uma em pacientes não asiáticos. Dois eram estudos randomizados controlados que compararam diferentes intervenções, sendo em geral de baixa qualidade. Esses estudos mostraram capacidade da terapia com análogos de levar a controle virológico em pacientes imunotolerantes, porém com baixa taxa de soroconversão HBeAg. Um estudo não-controlado



retrospectivo coreano que incluiu 484 pacientes, 84 destes tratados com análogos, demonstrou que a terapia foi associada à redução na incidência de CHC e cirrose hepática. Entretanto, além de sua natureza retrospectiva, este estudo incluiu apenas pacientes orientais infectados pelo HBV gentótipo C sem uma padronização clara sobre o acompanhamento dos pacientes previamente à inclusão.

RECOMENDAÇÕES:

‡ Após cuidadosa discussão com o paciente abordando os potenciais riscos e benefícios, o tratamento na fase imunotolerante pode ser considerado em indivíduos com mais de 30 anos de idade, naqueles com história familiar de CHC ou cirrose e nos casos de manifestações extra-hepáticas do HBV (**grau de evidência III, recomendação 2**).

‡ Pacientes imunotolerantes não submetidos a tratamento devem ser monitorados a cada 3 a 6 meses com ALT para avaliar potencial transição para fase imunoativa (**grau de evidência II-2, recomendação 1**).

‡ Monitorização por métodos não-invasivos para avaliação de fibrose hepática a cada 12 meses deve ser considerada. A biópsia hepática pode ser considerada nos casos em que os métodos não-invasivos indicarem fibrose hepática significativa, quando houver dúvida sobre a fase da doença ou, alternativamente, no acompanhamento de pacientes com idade acima de 30 anos ou história familiar de CHC/cirrose (**grau de evidência III, recomendação 2**).

Referências bibliográficas

- 1 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Jr., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
- 2 European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.



- 3 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
- 4 Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, Cheung SK, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
- 5 Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-641.
- 6 Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis* 2007;11:797-816, viii.
- 7 Wu ZX, Chen FS, Zhou XL, Huang Q, Zhang SA, Wu HC, Cai LR, et al. Tenofovir and telbivudine combination therapy rapidly decreases viral loads in immune-tolerant chronic hepatitis B patients awaiting assisted reproduction: an open-label, randomized, controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:832-835.
- 8 Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, Mathurin P, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.
- 9 Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, Shim JJ, et al. Nucleos(t)ide Analogue Treatment for Patients With Hepatitis B Virus (HBV) e Antigen-Positive Chronic HBV Genotype C Infection: A Nationwide, Multicenter, Retrospective Study. *J Infect Dis* 2017;216:1407-1414.



PERSISTÊNCIA DE BAIXOS NÍVEIS DE VIREMIA E ABORDAGEM DA FALHA AO TRATAMENTO ANTIVIRAL

O conceito de viremia persistente tem sido tradicionalmente definido como HBV-DNA detectável após 48 semanas de tratamento, outrora estabelecido pelos desfechos de estudos clínicos com antivirais de menor potência e altas taxas de resistência. Atualmente, com terapias baseadas em TDF, TAF e ETV, viremia persistente é definida como platô no declínio do nível de HBV-DNA ou falha em atingir HBV-DNA indetectável após 96 semanas de tratamento.

O declínio constante, ainda que lento, do HBV-DNA nesses pacientes parece não estar associado a piores desfechos ou aparecimento de resistência, portanto não indica modificação do esquema. Da mesma forma, uma viremia residual mínima (HBV-DNA < 73 UI/mL) em pacientes não cirróticos não parece impactar a evolução desses pacientes. No entanto, em pacientes com cirrose descompensada a falha em atingir a resposta virológica (definida como HBV-DNA < 20 UI/mL) foi associada à maior risco de progressão para CHC.

Há poucas evidências clínicas do manejo destes pacientes com viremia baixa, especialmente para os valores intermediários (HBV-DNA entre 73 UI/mL e 2.000 UI/mL). Antes de se considerar falha virológica, uma cuidadosa avaliação da adesão ao tratamento é fundamental. Testes para avaliação de resistência aos antivirais podem ter eficácia limitada neste cenário em virtude da baixa viremia. Em pacientes em uso de ETV, TDF ou TAF com viremia baixa, tem sido recomendado manter a terapia independentemente do nível de ALT. Entretanto, estudos sugerem que adicionar outra droga ao esquema ou a troca para outro análogo pode aumentar as taxas de supressão viral e normalização de ALT.

Falha ao tratamento antiviral é definida por elevação de > 1 log no comparado com o nadir HBV DNA ou HBV DNA > 100 UI/ml em pacientes previamente indetectáveis. Em pacientes aderentes ao tratamento, este evento normalmente se deve à resistência antiviral, especialmente com uso de antivirais com baixa barreira genética como a lamivudina e adefovir. A prevenção da emergência resistência antiviral deve ser promovida por meio da escolha como primeira linha de fármacos com alta barreira de resistência e elevada potência antiviral. A combinação ou uso



sequencial de drogas com baixa barreira genética também deve ser evitada. A não resposta primária em pacientes aderentes foi descrita quase que exclusivamente com uso do adefovir, medicação que não é mais recomendada nos protocolos do SUS.

Casos de suspeita de falha ao tratamento antiviral devem ser sempre confirmados pela pesquisa do HBV-DNA e avaliados quanto à adesão ao esquema. Pacientes em uso de medicações com baixa barreira de resistência devem ter o esquema trocado para antivirais de alta barreira (TDF, ETV, TAF) em monoterapia. Resistência virológica aos antivirais de alta barreira genética (TDF, ETV, TAF) é incomum. Neste caso, o ajuste terapêutico deve incluir o agente antiviral mais efetivo que não possua resistência cruzada com o antiviral inicial. A pesquisa de mutações de resistência aos antivirais pode ser útil, especialmente nos pacientes com falhas prévias a outro antiviral. A tabela 1 exhibe as recomendações da EASL referentes ao manejo de pacientes que desenvolvem resistência antiviral.

Tabela 1. Manejo dos pacientes que desenvolvem resistência aos antivirais¹

Resistência LAM	Trocar para TDF ou TAF
Resistência TBV	Trocar para TDF ou TAF
Resistência ETV	Trocar para TDF ou TAF
Resistência ADV	Não-experimentado à LAM: Trocar para ETV ou TDF ou TAF
	Resistência à LAM: Trocar para TDF ou TAF
	Se platô de HBV-DNA: adicionar ETV*** ou trocar por ETV
Resistência TDF ou TAF**	Não-experimentado à LAM: Trocar para ETV
	Resistência à LAM: adicionar ETV*
Resistência à múltiplos antivirais	Trocar para a combinação de ETV + TDF ou ETV + TAF

¹Baseado em J Hepatol 2017;67:370-398

ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; TAF, tenofovir alafenamida; LAM, lamivudina; ADV, adefovir; TBV, telbivudina

*Segurança no longo-prazo desta combinação não é conhecida

**Não observado clinicamente até o momento; realizar pesquisa de mutações de resistência aos antivirais em laboratório especializado



***Especialmente em pacientes com mutações de resistência ao ADV (rA181T/V e/ou rN236T) e elevada carga viral, a resposta ao TDF (TAP) pode ser protraída

RECOMENDAÇÕES:

- 1) Pacientes com viremia baixa persistente ou falha ao tratamento antiviral devem ser avaliados quanto à adesão ao tratamento **(grau de evidência II-1, recomendação 1)**.
- 2) Pacientes em uso de ETV, TDF ou TAF com viremia baixa persistente (HBV-DNA < 2.000 UI/mL) sem caracterizar falha terapêutica devem ter o esquema mantido em monoterapia, independentemente dos valores de ALT **(grau de evidência II-3, recomendação 3)**.
- 3) Nos casos confirmados de falha ao tratamento antiviral, a terapia deverá ser prontamente ajustada levando em consideração os dados de resistência cruzada (tabela 1) **(grau de evidência II-2, recomendação 1)**.

Referências bibliográficas

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Jr., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
3. Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:24-31.
4. Maier M, Liebert UG, Wittekind C, Kaiser T, Berg T, Wiegand J. Clinical Relevance of Minimal Residual Viremia during Long-Term Therapy with Nucleos(t)ide Analogues in Patients with Chronic Hepatitis B. *PLoS One* 2013;8:e67481.



5. Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1223-1233.
6. Ha NB, Ha NB, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KK, Nguyen MH. Response to higher dose of entecavir 1.0 mg daily in patients with partial response to entecavir 0.5 mg daily. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:461-465.
7. Chung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:338-344.
8. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, American Association for the Study of Liver D. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283.

ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES NÃO CANDIDATOS A TRATAMENTO

Pacientes não candidatos à terapia antiviral devem ser regularmente monitorados. Os portadores do HBV imunotolerantes (infecção crônica HBeAg-positivo) convivem por longo tempo com altos níveis de replicação viral, desenvolvendo pouca ou nenhuma inflamação hepática. Ainda assim, evidências sugerem forte relação entre elevadas taxas de replicação e evolução para CHC. Detalhes sobre o seguimento e indicações de tratamento dos pacientes imunotolerantes são fornecidos no tópico específico (TRATAMENTO DE IMUNOTOLERANTES). O acompanhamento desses pacientes deve ser realizado em intervalos de 3 a 6 meses para avaliação de transição para fase imunoativa. Avaliação por métodos não-invasivos de fibrose a cada 12 meses deve ser considerada. A biópsia hepática em pacientes inicialmente encarados como imunotolerantes também tem papel importante no seguimento conforme anteriormente discutido.

Pacientes no estado de portador inativo (infecção crônica HBeAg-negativo) deverá ter situação clínica confirmada com avaliação trimestral no primeiro ano de acompanhamento, para afastar a possibilidade de tratar-se de hepatite B crônica HBeAg-negativo com flutuação na atividade inflamatória. Se disponível, um resultado



de HBsAg quantitativo <1.000 UI/ml reforçará o diagnóstico de portador inativo. Após o primeiro ano, as avaliações de aminotransferases e HBV-DNA devem ser repetidas a cada 6 a 12 meses. Reavaliações mais frequentes, bem como a realização de marcadores não-invasivos de fibrose e/ou biópsia hepática devem ser considerados caso ocorra elevação de ALT ou contagem do HBV-DNA > 2.000 UI/ml durante o seguimento. É recomendável repetir o HBsAg anualmente, para detectar soroconversão espontânea.

Todos os pacientes portadores crônicos do HBV devem ser considerados para rastreamento do CHC. O rastreamento deverá ser individualizado de acordo com as características clínicas do paciente, porém é mandatório em todos os pacientes com cirrose. Também são considerados como prioritários para rastreamento aqueles portadores do HBV sem cirrose com fatores de risco para CHC como etnia, idade, história familiar de CHC, co-infecção com HCV ou HIV e doença hepática esteatótica não-alcoólica associada.

O método de rastreamento recomendado é a ultrassonografia, que deverá ser realizada a cada 6 meses. A combinação com o marcador alfa-fetoproteína (AFP) tem sido motivo de controvérsia. Uma metanálise recente sugere que, em paciente com cirrose, adicionar a AFP à estratégia de rastreamento aumenta a sensibilidade para detecção do CHC. Entretanto, dados a respeito do desempenho da AFP em portadores do HBV não cirróticos são escassos. Desta forma, seu uso pode ser considerado tendo em vista peculiaridades regionais, especialmente a disponibilidade e expertise dos profissionais que realizam a ultrassonografia.

Pacientes que atingem a soroconversão do HBsAg, espontaneamente ou induzida pelo tratamento, usualmente apresentam boa evolução hepatopatia a menos que outro cofator de agressão hepática esteja presente. Após a confirmação da soroconversão durante seguimento por no mínimo um ano após sua identificação inicial, é possível interromper a realização periódica rotineira do HBV-DNA e testes hepáticos. O rastreamento de CHC deverá ser mantido em pacientes com cirrose, história de CHC em familiar de primeiro grau ou duração longa da infecção pelo HBV (idade > 40 anos para homens e >50 anos para mulheres em casos de transmissão vertical).



Sociedade Brasileira de Hepatologia
Desde 1967



RECOMENDAÇÕES:

1) Pacientes portadores inativos (infecção crônica HBeAg negativo) devem ter níveis de aminotransferases e HBV-DNA repetidos a cada 6-12 meses e HBsAg anualmente. Elevação de ALT ou HBV-DNA > 2.000 UI/ml deve levar a reavaliações mais frequentes, incluindo avaliação de fibrose por método não invasivo e/ou biopsia (**grau de evidência II-2, recomendação 1**).

2) Portadores crônicos não candidatos à terapia deverão ser avaliados quanto ao risco de CHC. O rastreamento semestral com ultrassonografia +/- AFP é recomendado nos portadores de cirrose ou naqueles com fatores de risco: etnia asiática ou afrodescendente, idade (> 40 anos para homens e > 50 anos para mulheres), história de CHC em familiar de primeiro grau, co-infecção com HCV ou HIV e doença hepática esteatótica não-alcoólica associada. Alternativamente poderão ser rastreados para CHC todos os pacientes HBsAg positivos, embora esta conduta não preencha os critérios de custo-efetividade. (**grau de evidência II-2, recomendação 2**).

3) Pacientes que atingem a soroconversão do HBsAg devem ter sorologia confirmada durante seguimento, por no mínimo um ano. O rastreamento de CHC deverá ser mantido em pacientes com cirrose, história de CHC em familiar de primeiro grau ou duração longa da infecção pelo HBV (idade > 40 anos para homens e >50 anos para mulheres em casos de transmissão vertical) (**grau de evidência II-2, recomendação 1**).

REFERÊNCIAS

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Jr., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
3. Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in



- hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1223-1233.
4. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
 5. Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, Choi PC, Chan HL, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-676.
 6. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, El-Serag HB, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;66:355-362.
 7. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology* 2017;153:1006-1017 e1005.
 8. Huang YT, Yang HI, Liu J, Lee MH, Freeman JR, Chen CJ. Mediation Analysis of Hepatitis B and C in Relation to Hepatocellular Carcinoma Risk. *Epidemiology* 2016;27:14-20.
 9. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013;57:249-257.
 10. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
 11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
 12. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718 e1701.



HEPATITE B E COINFEÇÕES

Os pacientes com hepatite B podem apresentar-se como mono infectados ou co infectados.

Dentre as co infecções com hepatite B, as mais comuns são:

- A) Co infecção do HBV com o HCV**
- B) Co infecção do HBV com o HIV**
- C) Co infecção do HBV com o HDV**

A) Co infecção do HBV/HCV

Devido compartilharem meios de transmissão parenteral semelhantes, a co infecção HBV/HCV é mais frequente em regiões endêmicas para os dois vírus, sendo descrito que sua prevalência varia de 1% a 15%, nas várias regiões do globo. Algumas investigações demonstraram que o HCV costuma ser dominante, sendo que o HBV pode ser sorologicamente evidente ou oculto.

Esta co infecção é tida como de pior prognóstico em sua evolução natural, exigindo tratamento adequado. Conhecidas há muito tempo, o tratamento dessas duas viroses se fazia com o mesmo medicamento, ou seja, o Interferon, não havendo, nessa época, relatos de reativação do vírus B, com a erradicação do HCV.

Mais recentemente, com o advento da terapia com DAAs foram relatados casos de reativação do HBV inclusive com evolução para hepatite fulminante, durante ou após a terapia com DAA em pacientes co infectados com HBV/HCV que não estavam recebendo terapia supressora para o HBV. Em período de 31 meses (2013 a 2016), o FDA identificou 24 casos de reativação do HBV em pacientes co infectados tratados com DAAs. As características basais dos pacientes eram heterogenias, incluindo indivíduos com infecção inativa, oculta e passada pelo HBV. Três indivíduos desenvolveram hepatite fulminante em decorrência de reativação do HBV e 2 com evolução para óbito, 1 com infecção passada pelo HBV e outro para Tx hepático. Em coortes subsequentes de indivíduos em tratamento com DAAs, a reativação do HBV foi frequente naqueles com HBSAg detectável e mais rara naqueles com anti-HBc isolado



RECOMENDAÇÕES

- 1) Pacientes com infecção pelo HCV, antes de iniciarem terapia com DAAs, devem ser avaliados quanto à coinfeção com HBV, com HBsAg, e quanto à infecção prévia, com anti-HBs e anti-HBc. **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 2) Pacientes com HBsAg positivo devem receber profilaxia com antiviral para o HBV até pelo menos 12 semanas após o tratamento da hepatite C **(grau de evidência II 2, recomendação 2)**
- 3) Em pacientes HBsAg negativo e anti-HBc positivo monitorar mensalmente os níveis séricos de ALT. Se ALT elevar, deve-se refazer o teste para HBsAg e HBV DNA **(grau de evidência III, recomendação 2)**
- 4) Se após o uso dos DAAs o HBsAg e/ou o HBV DNA positivarem deve-se iniciar tratamento para HBV **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 5) Os antivirais de escolha para tratamento do HBV na co-infecção HBV/HCV são entecavir, tenofovir disoproxil e tenofovir alafenamide **(grau de evidência I, recomendação 1)**

B) Co-infecção HBV/HIV

Os dados sobre o tratamento de pacientes co-infectados HVB/HIV com interferon são limitados e pouco encorajadores. Além disso, estudos nos quais o tratamento é intensificado através da combinação interferon peguilado com adefovir ou com tenofovir (TDF) por um ano, não mostraram aumento das taxas de soroconversão do HBV.

Quanto à terapia baseada em análogos nucleosíd(t)icos , o adefovir não deve ser utilizado pois não tem atividade contra o HIV. A lamivudina, emtricitabina e tenofovir são análogos com atividade contra o HBV e o HIV. Devido ao rápido desenvolvimento de resistência quando o HBV não é totalmente suprimido, a monoterapia com lamivudina ou emtricitabina não deve ser considerada. Assim, o tratamento de escolha para o HBV é o tenofovir (TDF). Por outro lado, sua combinação com emtricitabina ou lamivudina ocorre na maioria dos regimes antirretrovirais da atualidade. O tenofovir alafenamida (TAF) é aprovado para tratamento do HIV em combinação com emtricitabina com ou sem outras drogas para HIV e é preferível ao uso de TDF pelo seu melhor perfil de segurança.



O entecavir, pode ser uma alternativa terapêutica para a Hepatite B, no entanto apenas reduz os níveis de HIV-RNA e pode resultar na seleção da mutação M184V, devendo ser utilizado somente em pacientes co-infectados HBV/HIV com completa supressão do HIV. A adição de interferon peguilado a antirretrovirais ativos contra o HBV não resultou em aumento das taxas de clearance HBeAg ou HBsAg, a despeito do declínio mais rápido dos níveis de antígeno durante o tratamento.

RECOMENDAÇÕES

- 1) Todos os pacientes co-infectados HBV/HIV devem receber terapia antiviral que inclua duas medicações ativas contra o HBV; especificamente tenofovir associado à lamivudina ou entricitabina. **(grau de evidência I, recomendação 1)**
- 2) Tenofovir alafenamida (TAF) é preferível ao tenofovir disoproxil (TDF) sempre que houver preocupações quanto ao perfil de segurança, particularmente renal e ósseo **(grau de evidência II 1, recomendação 1)**
- 3) Quando o tratamento antirretroviral é alterado, medicações efetivas contra o HBV não devem ser descontinuadas sem a substituição por outra medicação ativa contra o HBV **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**

Referências Bibliográficas

- 1) AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org> [acesso em 15 de setembro de 2019]
- 2) Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599
- 3) Singh KP, et al. HIV-Hepatitis B vírus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. *AIDS*. 2017; 31 (15): 2035-2052.
- 4) EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2018



- 5) Londoño MC, Lens S, Mariño Z, Bonacci M, Ariza X, Broquetas T, Pla A, et al. Hepatitis B reactivation in patients with chronic hepatitis C undergoing anti-viral therapy with an interferon-free regimen. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1156-1161.
- 6) Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, Karlberg J, Lau G. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(1):13-26.

C) **Coinfecção do HBV com HDV**

A coinfecção do HBV com a hepatite Delta ocorre em cerca de 5% dos portadores de HBsAg. Em termos mundiais, a distribuição é irregular e focal. No Brasil predomina na Amazônia Ocidental, com focos esparsos nas regiões Sul e Sudeste.

A pesquisa de infecção pelo HDV pode ser potencialmente considerada em todos os pacientes HBsAg reagente. Entretanto, não há estudos que avaliem a custo-efetividade dessa testagem universal. Assim, o teste para diagnóstico é recomendado em habitantes de áreas endêmicas para delta ou pessoas que viajam por elas, além de outros grupos de risco, como os usuários de drogas intravenosas.

A hepatite delta é extremamente patogênica, com frequente evolução para cirrose, altas taxas de carcinoma hepatocelular e de mortalidade, quando comparada aos pacientes mono infectados pelo HBV.

Métodos de elastografia hepática não foram ainda validados para a hepatite delta e não podem, portanto, ser recomendados. Em bases individuais e em contexto clínico adequado, podem ser úteis para ajudar a identificar os extremos de fibrose, avançada ou mínima.

Em casos sem evidências clínicas de cirrose, o diagnóstico mais acurado do comprometimento hepático deve ser feito pela biópsia. Considerando a elevada patogenicidade do HDV, pacientes virêmicos com evidência bioquímica de agressão hepática podem ser considerados para tratamento na ausência de biópsia, em bases individuais.

O tratamento preconizado é o interferon peguilado por 48 semanas. Preditores de resposta ao tratamento não estão adequadamente validados para a infecção pelo



HDV. Os dados disponíveis permitem recomendar, com baixo grau de evidência, avaliação de carga viral aos 6 meses e ao final do tratamento.

Pacientes que apresentam negatividade do HDV-RNA aos 6 meses e ao final do tratamento têm as melhores chances de resposta virológica sustentada. Aqueles que exibem queda da carga viral aos 6m, sem alcançar negatividade, podem se beneficiar de extensão de tratamento para 72 semanas

Considerando a possibilidade de recidiva tardia, o seguimento clínico laboratorial de longo prazo deve ser individualizado mesmo para pacientes que alcançaram resposta virológica aos 6 meses pós tratamento.



RECOMENDAÇÕES

- 1 A pesquisa de infecção pelo HDV é recomendada em paciente HBsAg reagente que sejam habitantes de áreas endêmicas ou tenham história de viagem por elas **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**; com fatores de risco para exposição parenteral, múltiplos múltiplos parceiros sexuais, histórico de DST ou sejam HSH, co-infectados com HIV ou HCV, com quadros agudos ou crônicos particularmente graves ou evidência de agressão hepática com baixa carga viral do HBV **(grau de evidência II 3, recomendação 2)**.
- 2 A pesquisa da infecção deve ser feita no momento do diagnóstico e no seguimento, sempre que houver evidência de agudização da doença hepática **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 3 A biópsia hepática está recomendada aos pacientes virêmicos que não apresentem evidência clínico-laboratorial de hepatopatia crônica **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**.
- 4 Devem ser tratados os pacientes virêmicos (HDV-RNA detectável) com evidência de doença hepática em atividade **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**.
- 5 O tratamento atualmente disponível é o interferon peguilado por 48 semanas **(grau de evidência I, recomendação 1)**.
- 6 O tempo de tratamento pode ser estendido, em bases individuais, em pacientes com resposta virológica lenta e boa tolerância ao tratamento, para 72 semanas **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 7 Pacientes com evidência de replicação significativa do HBV (HBV-DNA > 2.000UI/ml) devem ser tratados com o interferon peguilado associado a um análogo de nucleos(t)ídeo **(grau de evidência II 2, recomendação 2)**
- 8 Análogos de nucleos(t)ídeo podem ser usados em monoterapia em pacientes, com HBV-DNA detectável, que não podem ser tratados com interferon peguilado, como na cirrose hepática descompensada **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**



Referências Bibliográficas

1. Hughes AS, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet 2011; 378 (9785): 73-85.
2. Koh C, Da BL, Glenn JS. HBV/HDV Coinfection: a Challenge for therapeutics. Clin Liver Dis. 2019; 23(3):557-72.
3. Heidrich B, Manns M, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta infection. Curr Infect Dis Rep 2013; 15(1):31-8.
4. Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(13): 2342-49.

HEPATITE B E TRANSPLANTE HEPÁTICO

A terapia antiviral costuma prevenir a necessidade de transplante hepático em portadores de hepatite B, mesmo em fase avançada. Apesar disso, cirrose hepática descompensada permanece ainda como uma das indicações importantes para este procedimento. Ultimamente, o carcinoma hepatocelular instalado em fígado cirrótico, é outra indicação frequente.

Após a realização do transplante, tratamento profilático deve ser sempre implementado a estes pacientes, com o propósito de diminuir o risco de recorrência do HBV no enxerto, garantindo melhores índices de sobrevida do paciente e do seu enxerto. Essa estratégia mostra redução no índice de reinfecção do órgão transplantado para menos de 5-10%.

A terapia antiviral com nucleosídeos/nucleotídeos (NUC) potentes, tais como entecavir (ETV), tenofovir (TDF) ou tenofovir alafenamida (TAF), previne a recorrência da infecção no pós transplante, devendo as drogas serem mantidas indefinidamente.

A maioria dos centros de transplante hepático no mundo utilizam imunoglobulina anti-HBV (HBIg) no período precoce pós transplante, com doses e duração variáveis na dependência do centro considerado. Em pacientes com alto risco



de recorrência do HBV no pós transplante (como naqueles com DNA-HBV positivo na época do transplante, HBeAg positivos, portadores de carcinoma hepatocelular e co-infectados com HIV ou VHD), a terapia combinada, ou seja HBIg associada a um análogo nucleosídeo/nucleotídeo potente, deve ser implementada e continuada por tempo indeterminado.

Com relação à HBIg, a maioria dos centros de transplantes recomenda uma abordagem individualizada na profilaxia da recorrência do HBV, utilizando-a inicialmente por via venosa por 5-7 dias e depois, nos casos de uso contínuo, substituindo essa formulação, para uma posologia mais cômoda, utilizando agora este biológico por via subcutânea ou intramuscular, por tempo indefinido. A HBIg, também está indicada para ser utilizada na fase anepática durante a cirurgia, visando neutralizar as partículas virais circulantes no momento da colocação do novo órgão. As drogas antivirais utilizadas na combinação devem ser de alta potência e com um mínimo desenvolvimento de resistência ao longo dos anos. O percentual de prevenção com essas estratégias nesses pacientes é de cerca de 97%.

Nos pacientes que se mantêm em tratamento com a combinação de NUC e HBIg, os níveis de anti HBs devem ser monitorados, objetivando-se alcançar níveis séricos $\geq 50-100$ UI/ml.

Efeitos adversos das drogas, particularmente relativos ao TDF, tem sido descritos tais como lesão renal aguda e alterações ósseas, devendo portanto, serem monitorados, principalmente porque a combinação dos antivirais com inibidores da calcineurina, utilizados para evitar a rejeição do órgão, podem potencializar a ocorrência de insuficiência renal. O uso de TAF em lugar de TDF estaria indicado nesses casos.



RECOMENDAÇÕES

- 1) Pacientes com hepatite B candidatos a transplante hepático devem ser tratados com nucleos(t)ídeos orais, na tentativa de alcançar HBV-DNA indetectável por ocasião do transplante **(grau de evidência II 1, recomendação 1)**
- 2) A combinação de um potente NUC (ETV/TDF/TAF) com a Imunoglobulina Hiperimune (HBIg) pode ter efeito sinérgico, objetivando alcançar níveis de anti-HBs ≥ 50 -100 UI/l. **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 3) Terapia de combinação (NUC/HBIg) deve ser dada por tempo indeterminado a todos os pacientes com alto risco de recorrência do HBV como i) DNA do HBV positivo ao tempo do transplante hepático; ii) HBeAg +; iii) portadores de carcinoma hepatocelular; iv) coinfectados com HIV ou HDV **(grau de evidência II-2, recomendação 1)**
- 4)) A HBIg em suas várias preparações comerciais (via venosa, subcutânea ou IM) nunca deve ser utilizada em monoterapia nos pós-transplante. As doses podem variar de 1.000 a 5.000UI diárias, quando do uso endovenoso. Nos casos de continuidade do seu uso por tempo indeterminado, pode-se dar preferência às vias subcutânea ou intra-muscular, com doses individualizadas. **(grau de evidência II 3, recomendação 2)**
- 5) Em pacientes selecionados, com DNA-HBV negativo por ocasião do transplante, HBIg endovenosa durante a fase anepática e por mais 5 a 7 dias deve ser considerada e pode depois ser descontinuada, desde que se mantenha indefinidamente a profilaxia com NUC potente **(grau de evidência II 2, recomendação 2)**
- 6) Pacientes HBsAg negativos, recebendo fígados de pacientes anti HBc positivos (infecção passada ou oculta) estão sob o risco de recorrência e devem receber continuamente profilaxia antiviral com NUC potente **(grau de evidência II-2, recomendação 1)**



Referências bibliográficas

- 1 Coffin, C. S et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. Am J. Transplant 2010; 10: 1268 – 1275.
- 2 De Simone et al. Early introduction of subcutaneous Hepatitis B immunoglobulin following liver transplantation: a Prospective, multicenter Study. Transplantation 2016; 100: 1507 –1512.
- 3 EASL Guideline Hepatitis B 2017. AASLD Guideline Hepatitis B 2018.
- 4 Beckebaum et al. Recurrence of hepatitis B infection in liver transplant patients receiving long term hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. Ann Transplant 2018; 23: 789-801.
- 5 Cholongitas et al. Hepatitis B immunoglobulin and/or NUC for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2011; 17 (10): 1176 –90.

TRANSMISSÃO MATERNO-FETAL DE HEPATITE B E TRATAMENTO NA INFÂNCIA

A peculiaridade da hepatite B na infância são as altas taxas de cronicidade, quando de transmissão materno-fetal. Se a criança adquire o vírus por transmissão materna, a evolução para a cronicidade é de 90%, enquanto que entre 1 a 5 anos, a taxa de cronicidade está ao redor de 30%, diferente do que acontece no adulto cujas taxas de cronicidade estão entre 2% e 5%.

Atualmente a contaminação materno-fetal pode ocorrer em diferentes fases da gestação, desde semen ou oócito infectados, líquido amniótico, placenta ou monócitos contaminados até o trauma durante o trabalho de parto. Desta forma, não basta tentar prevenir a hepatite B apenas após o parto, sendo necessárias precauções específicas com a gestante, visando evitar a contaminação do embrião e do feto, sempre que a mãe for portadora do vírus da hepatite B.

Dentre os fatores de risco para a transmissão vertical destacam-se: mães HBeAg positivas, níveis de carga viral – DNA-HBV $>10^6$ UI/ml e co-infecção com o HIV.



Outros fatores como idade < 25 anos e raça oriental também são considerados fatores de risco. Considerados esses fatores, o tratamento profilático da Hepatite B no último trimestre da gravidez é uma opção válida para impedir a transmissão materno-fetal.

No Brasil, assim como em todo o mundo há recomendação de vacinar todos os recém nascidos independente do status do HBV da mãe com as 3 doses da vacina contra a hepatite B, sendo a primeira até 48 horas após o nascimento, ainda na maternidade. As outras 2 doses será aos 2 e 6 meses de vida.

Todo recém-nascido (RN), cuja mãe é portadora de HBV, independente se HBeAg positivo ou negativo deverá receber nas primeiras 12 horas de vida sua primeira dose de vacina contra a hepatite B e gamaglobulina hiperimune (HBIG) via intramuscular em locais diferentes e contralateral. A seguir, as crianças deverão receber mais três doses nos tempos 2, 4 e 6 meses, em conjunto com a vacina plentavalente.

Nessas crianças, de mães portadoras do HBV, após 1 a 2 meses de completado o esquema de vacinação deve-se testar o HBsAg e anti-HBs. Os títulos deste último deverão ser > 10UI/ml. Caso isto não aconteça, faz-se necessária a pesquisa do DNA-HBV para afastar uma infecção oculta pelo HBV. Se o DNA-HBV for ausente, a criança deverá receber mais três doses de vacina, nos intervalos regulares, com monitorização posterior. Assim como nos adultos, não se aconselha um terceiro esquema de vacinação, caso não haja resposta.

A criança portadora do HBV, qualquer que tenha sido o meio de transmissão, deve ser monitorada a cada seis meses, com dosagens de ALT, HBsAg e HBeAg. Para as crianças imunotolerantes, ou seja, com infecção crônica pelo HBV, porém sem hepatite crônica B, a conduta é semelhante à do adulto, ou seja, elas não devem ser submetidas a tratamento anti-viral nessa fase.

As indicações de tratamento da criança são semelhantes às dos adultos, porém há menor disponibilidade de drogas (PEG-IFN após os 3 anos, entecavir após os 2 anos e tenofovir (TDF) após os 12 anos de idade).



RECOMENDAÇÕES

- 1) Testar o HBsAg em toda gestante, no primeiro trimestre. **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 2) Vacinar contra a Hepatite B as gestantes suscetíveis no início da gravidez **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 3) No terceiro trimestre da gestação o HBsAg deve ser solicitado juntamente com HBeAg e anti-HBe. **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 4) A carga viral do HBV orienta a conduta terapêutica em gestantes HBsAg positivas, devendo ser realizado no terceiro trimestre, sempre que possível **(grau de evidência II 2, recomendação 2)**
- 5) Toda gestante HBsAg positivo/HBeAg positivo deve receber tratamento profilático no 3º trimestre da gestação **(Evidência II 2, Grau de Recomendação 2).**
- 6) As gestantes HBsAg positivas e anti-HBe positivo devem realizar carga viral no 3º. trimestre e tratadas se HBV-DNA > 200.000 UI/ml **(grau de evidência II 3, recomendação 2)**
- 7) O tratamento das gestantes, deve ser feito com TDF nas doses habituais, de preferência até o 3º. mês após o parto **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 8) Na amamentação, para evitar exposição da criança ao medicamento, ele deve ser tomado pelo menos 4 h antes da amamentação. **(grau de evidência II 3, recomendação 2)**
- 9) Os critérios para tratar crianças com infecção pelo HBV são: HBsAg positivo, HBV-DNA>2.000UI/mL e ALT>1,5 o LSN, em 2 dosagens, com diferença de 6 meses. **(grau de evidência II 2, recomendação 1)**
- 10) A biópsia hepática está indicada em casos duvidosos, para avaliar a hipótese de hepatite crônica: atividade inflamatória moderada/grave, com ou sem fibrose. **(grau de evidência II 2, recomendação 2)**
- 11) Os medicamentos passíveis de serem utilizados em crianças, no Brasil, são: PEG-IFN 2a na dose de 180umg/1,73 m² 1x/semana, durante 6 a 12 meses em crianças ≥ 3 anos; ETV na dose de 0,15mg/kg/dia via oral, em crianças > 2 anos;



TDF na dose de 300mg/dia, via oral, em crianças com idade > 12 anos. **(grau de evidência II 1, recomendação 1)**

Referências bibliográficas:

1. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 466–76
2. WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
3. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556–62.
4. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59: 814–29.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560–99